Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. Hammelmann)

Der Einfluß von Acetylsalicylsäure, Aminophenazon und Ascorbinsäure auf die normale und durch Antikoagulantien veränderte Blutgerinnung des Menschen in vivo und in vito

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Ursula Herrmann
geb. Meuser
aus Bad Wildungen

Marburg/Lahn 1969

E. Symon · Foto-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichstr. 3

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. Hammelmann)

Der Einfluß von Acetylsalicylsäure, Aminophenazon und Ascorbinsäure auf die normale und durch Antikoagulantien veränderte Blutgerinnung des Menschen in vivo und in vito

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Ursula Herrmann
geb. Meuser
aus Bad Wildungen

Marburg/Lahn 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

am 21.7.1969

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Karlson

Referent: Dozent Dr. med.Müller

Coreferent: Prof. Dr. med. Schmid

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. FRAGESTELLUNG	2
III. METHODIK	3
1. Einführung in die Blutgerinnung	3
2. Charakteristik der untersuchten Medikamente (Aspirin^{R}, Pyramidon^{R}, Cebion^{R})	6
3. Versuchsanordnung a) in vitro b) in vivo an gesunden Probanden c) in vivo an Marcumarpatienten	9
4. Bestimmungsmethoden	12
5. Bestimmung der methodischen Fehlerbreite	15
IV. ERGEBNISSE	16
1. Statistik	16
2. Tabellarische Gegenüberstellung der Ergebnisse in vivo und in vitro	17
3. Graphische Darstellung nach Untersuchungen geordnet	23
4. Graphische Darstellung nach Medikamenten geordnet	31
V. DISKUSSION	40
VI. ZUSAMMENFASSUNG	48
VII. LITERATURVERZEICHNIS	51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0025

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren hat der Verbrauch an Arzneimitteln in weiten Bevölkerungskreisen ein erschreckendes Ausmaß angenommen. In zunehmendem Umfang wird daher der Arzt mit unerwünschten und vielfach noch unbekannten Nebenwirkungen der Medikamente konfrontiert.

Vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Erkennung solcher Nebenwirkungen auf das Blutgerinnungssystem leisten.

Auf diesem Gebiet sind schon seit längerer Zeit Untersuchungen im Gange, die Wirkung verschiedenster Medikamente auf die Blutgerinnung zu erforschen. So wurden zum Beispiel außer den physiologischen Erreger-Stoffen des vegetativen Nervensystems verschiedene Sympatolytica, Analgetica, Psychopharmaka, Antibiotika, Sulfonamide und Infusionslösungen untersucht. Besonders wichtig sind solche Nebenwirkungen dann, wenn sie mit der Hauptwirkung anderer Medikamente interferieren, so zum Beispiel bei der Behandlung mit Antikoagulantien. In vielen Fällen erstreckt sich diese Therapie über einen Zeitraum von Monaten oder Jahren, während dem sich interkurrente Krankheiten der Patienten nicht vermeiden lassen. Damit ist aber die Möglichkeit einer unkontrollierten Einnahme zusätzlicher Medikamente gegeben. (z.B. bei grippalem Infekt, Migräne, rheumatischen Beschwerden etc.) Viele dieser Arzneimittel gehören zu den Substanzen, die das Gerinnungspotential selbst oder die Wirkung der Antikoagulantien beeinflussen. Obwohl erfahrungsgemäß eine gelegentliche Einnahme dieser Pharmaka in geringen bis mittleren Dosen keine wesentliche Beeinflussung der Blutgerinnung bedingt, gibt es doch Patienten, bei denen schon kleine Mengen zu Blutungen führen.

Aus der Vielzahl häufig verordneter Medikamente zur Behandlung interkurrenter Erkrankungen wählten wir für unsere Untersuchungen
Acetylsalicylsäure (ASPIRIN^{R}) Aminophenazon (PYRAMIDON^{R})
und Ascorbinsäure (CEBION^{R})
aus.

Aspirin und Pyramidon gehören zu den am weitest verbreiteten Analgetica; Vitamin C erfreut sich großer Beliebtheit bei der prophylaktischen Bekämpfung von Erkältungskrankheiten.

II. FRAGESTELLUNG

Aus dem Gesagten ergibt sich die Wichtigkeit, Medikamente auf ihre Nebenwirkungen - hier besonders auf die Blutgerinnung - zu untersuchen.

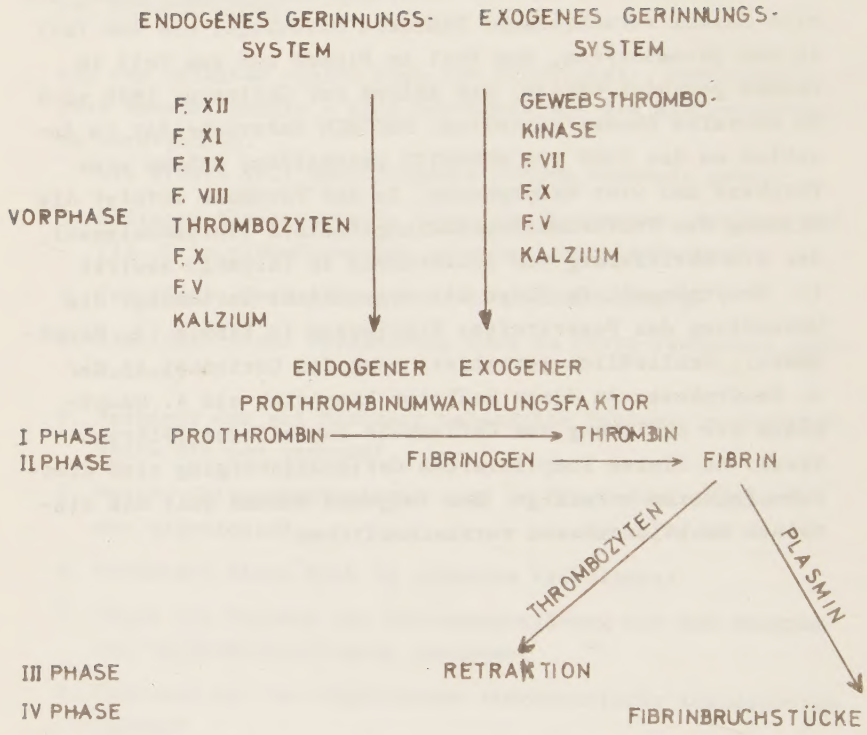
Die Arbeit soll über folgende Fragen Auskunft geben:

1. Bedingen therapeutische Gaben von Pyramidon, Aspirin und Vit. C in vivo-Versuchen eine Gerinnungsänderung?
2. Ist diese Veränderung konzentrationsabhängig?
3. Läßt sich diese Veränderung auch in vitro-Versuchen nachweisen?
4. Reagiert der mit Marcumar behandelte Patient in gleicher Weise wie der gesunde?
5. Welche Gerinnungsfaktoren sind in die Veränderungen mit einbezogen?
6. Verändern diese sich im gleichen Verhältnis?
7. Fällt das Maximum der Gerinnungsstörung mit dem Maximum der Medikamentenwirkung zusammen?
8. Kann man aus den Ergebnissen therapeutische Konsequenzen ziehen?

III. METHODIK

1. Kurze Einführung in die Blutgerinnung

An den Reaktionen, die zur Gerinnung des Blutes führen, ist eine Anzahl verschiedener Faktoren beteiligt, die zum Teil in den Thrombozyten, zum Teil im Plasma und zum Teil im Gewebe gefunden werden. Der Ablauf der Gerinnung läßt sich in einzelne Phasen einteilen. DEUTSCH unterscheidet im Anschluß an das 1904 von MORAWITZ geschaffene Schema eine Vorphase und vier Hauptphasen. In der Vorphase erfolgt die Bildung des Prothrombinumwandlungsfaktors (Thrombokinase), der die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin bewirkt (1. Hauptphase). Es folgt die eigentliche Gerinnung: die Umwandlung des Faserstoffes Fibrinogen in Fibrin (2. Hauptphase). Schließlich retrahiert sich das Gerinnsel in der 3. Hauptphase. An diese Reaktion kann sich als 4. Hauptphase die Auflösung des Gerinnsels anschließen (Fibrinolyse). An diesem komplizierten Gerinnungsvorgang sind dreizehn Faktoren beteiligt. Das folgende Schema soll die einzelnen Reaktionsphasen veranschaulichen:

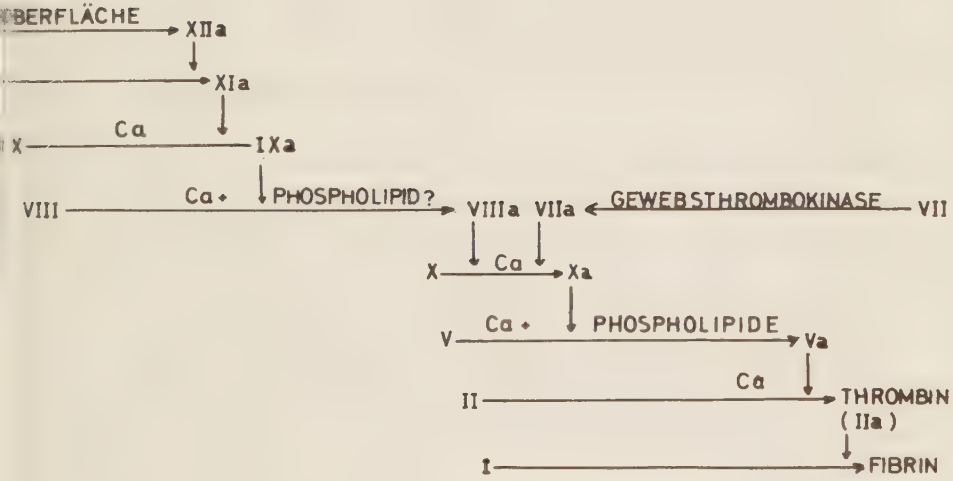


Gerinnungsschema nach DEUTSCH

Die Gerinnung im endogenen System wird durch Aktivierung des HAGEMANN-FAKTORS (F.XII) an einer benetzbaren Oberfläche, die Gerinnung im exogenen System durch Freisetzung der Gewebethrombokinase aus zerstörten Zellen ausgelöst.

Neuere Untersuchungen erbrachten Hinweise, daß die Gerinnungsfaktoren im inaktivierten Zustand bereits im strömenden Blut vorhanden sind. Ihre Aktivierung geschieht durch Proteolyse, wobei jeder einzelne aktivierte Faktor die spezifische Protease für die nächste Vorstufe darstellt.

Dieser Erkenntnis trägt das Gerinnungsschema nach MACFARLAINE und DAVIE Rechnung, wobei die aktivierten Faktoren jeweils mit dem Zusatz a bezeichnet sind.



Gerinnungskaskade (nach MACFARLAINE - DAVIE, 1964)

Weiterhin gibt es Hinweise dafür, daß im strömenden Blut kontinuierlich eine latente Gerinnung mit Abscheidung eines Fibrinfilms an den Gefäßwänden stattfindet. Diese Fibrinablagerungen müßten zu einer Verlegung der Strombahn führen, würde nicht gleichzeitig eine latente Fibrinolyse für den ständigen Abbau dieses Fibrins sorgen. Beide Vorgänge stehen in einem labilen Gleichgewicht, dem sogenannten hämostatischen Gleichgewicht. Es kann leicht gestört werden; zum Beispiel durch Kreislaufumstellungen, vegetativ nervöse Einflüsse, Medikamente etc. Dabei kann entweder eine Blutung oder eine Thrombose entstehen.

Eine hämorrhagische Diathese kann somit zustande kommen durch:

a) Fehlen oder Verminderung von Gerinnungsfaktoren
b) Überschuß an gerinnungshemmenden Stoffen
c) abnorm gesteigerte fibrinolytische Tätigkeit

Eine Thrombose entsteht unter anderem durch folgende Veränderungen:

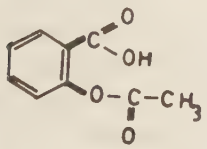
a) Erhöhung des Gerinnungspotentials
b) Fehlen oder Verringerung gerinnungshemmender Stoffe
c) verminderte fibrinolytische Aktivität

2. Charakteristik der untersuchten Medikamente

Wir prüften den Einfluß folgender Medikamente auf die Faktoren der Blutgerinnung:
Acetylsalicylsäure
Aminophenazon
Ascorbinsäure

Salicylsäure wurde zum ersten Mal synthetisch von KOLBE aus Phenol hergestellt und wird bereits seit 1875 therapeutisch

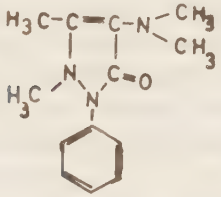
verwendet. Die Salicylsäure und ihre Derivate werden vom Verdauungstrakt rasch resorbiert. Im Magen wird aus dem Natriumsalz die Säure freigemacht. Im Blut findet man sie nur als Salicylat, wovon 50-70% an die Plasmaproteine adsorbiert sind. (Smith und Mitarb. 1946; Lester und Mitarb. 1944)
Die Ausscheidung im Harn ist stark abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. Bei basischer Reaktion werden bis zu 90% als unverändertes Salicylat ausgeschieden; und zwar der größte Teil durch tubuläre Exkretion, der Rest in Form von gekoppelten Verbindungen.
Acetylsalicylsäure - ein Salicylsäurederivat - besitzt folgende Strukturformel:



Mit ihrer Einführung 1898 beabsichtigte man, der Salicylsäure durch Verschließen der ätzenden Phenolgruppe die lokale Reizwirkung zu nehmen. Acetylsalicylsäure ist relativ schlecht wasserlöslich Am besten löst sie sich in der 100fachen Menge Wasser bei 37°C (29).
Ihre Resorption aus dem Darm erfolgt schnell und vollständig. Dort wird jedoch nur ein kleiner Teil Acetylsalicylsäure gespalten; der größte Teil geht unverändert ins Blut über.
Im Harn findet man Salicylsäure, allerdings keine unveränderte Acetylsalicylsäure. Das Medikament (Acetylsalicylsäure) besitzt analgetische, antikonvulsive, sedative und gefäßerweiternde Wirkung. Bei nicht überempfindlichem Magen ist seine Giftigkeit gering. Die mittlere Dosis für den Erwachsenen liegt bei ca. 3 g über den Tag verteilt. Die letale Dosis wird auf etwa 25-30 g geschätzt.
Die Verwendung von Acetylsalicylsäure in Tablettenform kann zu leichten Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt führen. (Douthwaite und Lintoff 1938)
Bei manchen Patienten bewirken Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure - unabhängig von der Dosierung - eine leichte

Verminderung der Prothrombinkonzentration im Blut. Der Wirkungsmechanismus ist derselbe wie bei Dicumarol (Quick 1944). Verschiedene immunbiologische, namentlich auch allergische Reaktionen werden durch Salicylsäure gehemmt; entweder durch Hemmung der Antikörperbildung oder durch Hemmung der Antigen-Antikörper-Reaktion. (Swift 1922; Sullivan u. Mitarb. 1948)
Wir untersuchten die Acetylsalicylsäure in Form von Aspirin^{R} (Bayer).

Untersuchungen zur Aufklärung der Chininstruktur führten zum Antipyrin und von dort aus zu Aminophenazon, das folgenden chemischen Aufbau besitzt:

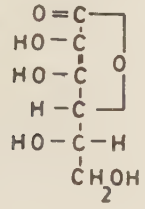


Die Substanz löst sich in der zwanzigfachen Gewichtsmenge Wasser ohne Rückstände (13). Aminophenazon wird gut und schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und hat das Maximum seiner Wirkung nach einer Stunde erreicht (14). Die Elimination erfolgt langsam. Die Phenazonmenge im Organismus nimmt pro Stunde um ca. 6% ab. Die Substanz wird von der Leber abgebaut; 30-40% werden zu 4-Hydroxyphenazon oxydiert, das in gekoppelter Form mit dem Harn ausgeschieden wird.
Ungefähr 5% gelangen unverändert zur Ausscheidung. (Brodie und Axalrod 1950) Das Medikament besitzt gute analgetische, antipyretische und antirheumatische Wirkung. Auf das Zentralnervensystem wirkt es erregend und ist in hoher Dosierung ein Krampfgift.

Die mittlere Erwachsenendosis liegt bei ca. 1 g pro Tag; bei Polyarthritis bis zu 3 g täglich. Die letale Dosis liegt beim Menschen etwa um 10 g per os. Bezogen auf seinen großen Verbrauch sind seine Nebenwirkungen gering. Es kommen aller-

gische Hautreaktionen und gelegentlich Leukopenien vor; vereinzelt wurden Agranulozytosen beobachtet. Bei längerer Therapie ist deshalb die regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes unerläßlich. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir Pyramidon^{R} der Firma Hoechst.

Die wissenschaftliche Erforschung von Vitamin C begann 1912 mit der Entdeckung des Meerschweinchenskorbuts durch HOLST und FRÖHLICH. 1928 folgte die Isolierung und Konstitutionsermittlung als L-Ascorbinsäure durch SZENT-GYÖRGY und MICHEEL; die erste Synthese durch REICHSTEIN. Vitamin C bildet ein Redox-System,



das an vielen Stellen im zellulären Stoffwechsel angreift. Der tägliche Bedarf des Menschen liegt zwischen 30 und 150 mg (8). Ascorbinsäure ist ein Bestandteil von Frischgemüse und Obst; ein Vitamin C-Defizit führt zu Skorbut und Blutungsneigung. Bei intravenöser Injektion höchster Dosen können vereinzelt anaphylaktische Nebenwirkungen auftreten; eigentliche toxische Eigenschaften sind jedoch selbst bei hohen Konzentrationen nicht beobachtet worden, da überschüssige Ascorbinsäure schnell renal ausgeschieden wird.

Wir testeten Vitamin C in Form von Cebion^{R} Merck.

3. Versuchsanordnung

Die oben genannten Medikamente wurden in verschiedenen Versuchsreihen auf ihre Wirkung im Blutgerinnungssystem geprüft:

a) in vitro
b) in vivo an gesunden Probanden
c) in vivo an Marcumarpatienten

ad a) Die Reagenzglasversuche wurden mit Blut von gesunden Blutspendern durchgeführt. Für jede Versuchsreihe standen sechs verschiedene Normalplasmen zur Verfügung. Um gleiche Ver-

suchsbedingungen zu schaffen, wurden die Arzneimittellösungen (100 mg der betreffenden Substanz in 100 ml Aqua dest. gelöst) im selben Konzentrationsverhältnis wie am lebenden Organismus angewandt. In jeweils 3 ml Plasma bzw. Serum pipettierten wir

0,3 mg und 1,0 mg Pyramidon^{R}
0,5 mg und 1,0 mg Aspirin^{R} als Lösung
0,1 mg, 0,5 mg und 1,0 mg Cebion^{R}
(unverdünnt aus einer Ampulle)

Die Medikamentenzugabe erfolgte unmittelbar vor der Faktorenbestimmung.

Auf Grund der schlechten Löslichkeit der Acetylsalicylsäure (löslich erst in 100facher Wassermenge) waren wir gezwungen, das Medikament entgegen sonstiger Arbeitsweise in relativ großen Volumina dem Plasma zuzufügen.

Daraus ergibt sich die Frage, ob eventuelle Gerinnungsänderungen in vitro durch einen Verdünnungseffekt hervorgerufen werden. Um das Ausmaß eines solchen festzustellen, wurden Vorversuche mit den jeweiligen Volumina phys. NaCl durchgeführt. Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle:

Versuche zum Verdünnungseffekt mit phys. NaCl in vitro

		0 Wert	0,1 mg	0,3 mg	0,5 mg	1,0 mg
Quick	M	13,3	13,4	13,3	13,3	13,9
	M%	100	99,2	100	100	95,5
Rek.-Zeit	M	47,5	49	49,5	55,5	57
	M%	100	96,9	97,0	83,2	80
Thrombin	M	14,3	14,1	14,2	14,6	14,8
	M%	100	100,8	100,7	98,1	96,3
Faktor II	M	7,5	7,4	7,6	7,4	7,9
	M%	100	98,7	97,7	98,7	94,7
Faktor V	M	25,5	25,7	25,4	25,8	25,9
	M%	100	99,2	100,4	98,8	98,5
Faktor VII	M	27,1	27,1	27,4	27,6	27,7
	M%	100	100	98,9	98,2	97,8

Wie sich aus den errechneten Prozentzahlen ergibt, liegen die durch einen Verdünnungseffekt hervorgerufenen Veränderungen unter 5%. Zieht man diesen Verdünnungseffekt von der Arzneimittelwirkung ab, so zeigt sich, daß die signifikanten Veränderungen der Versuche bestehen bleiben.

ad b) Für die Untersuchung am Menschen wurden sowohl gesunde als auch kranke Personen herangezogen. Für die Auswahl der Patienten war entscheidend, daß keine Krankheiten vorlagen, die primär verändernd in das Gerinnungssystem eingreifen. Für jede Versuchsreihe standen sechs Probanden zur Verfügung, also insgesamt sechsunddreißig Personen. Zuerst wurde den Patienten Blut entnommen, um einen Ausgangswert für die weiteren Untersuchungen zu bekommen. Dann folgte die Medikamenteneinnahme in Form von Tabletten oder - im Falle von Vitamin C - als intravenöse Injektion. Nach einer Stunde entnahmen wir zum zweiten Mal Blut, um die Gerinnungsänderung zu untersuchen. Entsprechend den in vitro - Versuchen wählten wir folgende Dosierung:

0,3 g und 1,0 g Pyramidon^{R}
0,5 g und 1,0 g Aspirin^{R}
0,5 g und 1,0 g Cebion^{R} intravenös

ad c) Umfangreiche Untersuchungen an Patienten, die mit Marcumar behandelt wurden gestalteten sich schwierig, da wir wegen eventuell auftretenden Komplikationen bei allen Untersuchungen auf freiwillige Probanden angewiesen waren. Es handelte sich bei allen um ambulante Langzeit - Antikoagulantien - Behandlung nach Thrombosen oder Embolien. Infolge des Patientenmangels waren wir gezwungen, die Arzneimitteluntersuchungen in Verbindung mit Marcumar einzuschränken. Die Versuchsanordnung und Medikamentendosierung entsprach derjenigen der anderen Probanden.

Die einzelnen Faktorenbestimmungen wurden mit Plasma, bzw. für den Biggs - Test mit Plasma und Serum ausgeführt.

Das Plasma gewannen wir, indem wir 5 ml Citratblut (1 Teil Natriumcitrat 3,8%ig / 9 Teile Blut) bei 3000 Umdrehungen/Min. 15 Minuten lang zentrifugierten. Zur Serumgewinnung zentrifugierten wir Nativblut ebenfalls 15 Minuten bei gleicher Umdrehungszahl, nachdem es 30 Minuten in einem 37°C warmen Wasserbad stand. Serum und Plasma wurden bis zur Verarbeitung in silikonisierten Röhrchen bei -20°C eingefroren.

4. Bestimmungsmethoden

In dieser Arbeit zogen wir für die Bestimmung der Gesamtgerinnungszeit die Rekalzifizierungszeit nach HOWELL heran; für die Bestimmung der Vorphase den Plasmathrombokinasebildungstest nach BIGGS, DOUGLAS und MAC FARLAINE. Die 1. Phase veranschaulicht die Thromboplastinzeit nach QUICK; die 2. Phase die Thrombingerinnungszeit. Außerdem bestimmten wir die Faktoren II, V und VII. Alle Untersuchungen, außer dem Biggs-Test, wurden im Wasserbad bei 37°C mit der Häkchenmethode ausgeführt. Die gemeinsame Bestimmung der Faktoren VIII und IX (Biggs-Test) wurde mit dem Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS durchgeführt, der nach dem Prinzip der Häkchenmethode mit einem elektrischen Gerinnungszeitmesser arbeitet.

Es folgt eine kurze Beschreibung der einzelnen Untersuchungsmethoden:

Thromboplastinzeit nach QUICK (21)

Prinzip: Außer Calciumionen wird dem Plasma bei der Rekalzifizierung eine optimale Menge Gewebsthrombokinase zugesetzt. Mit dieser Einphasengerinnungszeit - Bestimmung wird ein Summationseffekt erfaßt, an dem Prothrombin, F. V/VI, F. VII, F. X, sowie Antithrombine und Fibrinogen beteiligt sind.

Reagentien: Thrombokinase Hoffmann la Roche
m/40 $CaCl_2$-Lösung

Ausführung: In einem Röhrchen mit 0,1 ml Citratplasma, das in einem Wasserbad von 37°C steht, werden mit einer Tuberkulin-

spritze gleichzeitig 0,1 ml Thrombokinase und 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung gegeben. Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens ermittelt.

Plasma - Rekalzifizierungszeit nach HOWELL (21)

Prinzip: Citratplasma, das durch die Bindung von Calziumionen ungerinnbar ist, wird durch Zugabe von $CaCl_2$ zur Gerinnung gebracht. Die Zeit vom Zusatz des Calziumsalzes bis zur Gerinnung wird als Rekalzifizierungszeit bezeichnet. Sie ist hauptsächlich abhängig von den Faktoren VIII, IX, X; Plättchenfaktor 3, sowie von Heparin und Anti - Thrombokinasen.
Reagentien: Aqua dest.
m/40 $CaCl_2$-Lösung
Ausführung: In einem bei 37°C im Wasserbad stehenden Röhrchen werden 0,1 ml Plasma mit 0,1 ml Aqua dest. vermischt, nach 20 sec mit 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung versetzt und die Zeit bis zum Auftreten des Fibrinfadens gestoppt.

Plasmathrombin - Gerinnungszeit (21)

Prinzip: Die Plasmathrombin - Gerinnungszeit wird beeinflußt von Antithrombin II, III, VI und dem Gehalt des Plasmas an Fibrinogen.
Reagentien: Test - Thrombin Behringwerke (60 INH - Einheiten)
Der Inhalt eines Fläschchens Test - Thrombin wird in 1 ml Aqua dest. gelöst und als Thrombinstammlösung im Kühlschrank aufbewahrt.
Ausführung: Ein Teil der Stammlösung wird im Verhältnis 1:10 mit Aqua dest. verdünnt. In einem Röhrchen, das bei 37°C im Wasserbad steht, werden 0,1 ml Plasma und 0,1 ml Aqua dest. 20 sec vorgewärmt, dann 0,1 ml der Thrombinlösung hinzupipettiert und die Gerinnungszeit gemessen.

Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Prothrombin (F. II) (21)

Prothrombin kann spezifisch bestimmt werden, wenn zu dem zu untersuchenden Plasma eine Testsubstanz gegeben wird, die alle Gerinnungsfaktoren, mit Ausnahme des Prothrombins, im Überschuß enthält:

Reagentien: Prothrombin - Reagenz Behringwerke (enthält die F. V, VII, X; Fibrinogen; Thrombokinase) - (Der Inhalt einer Ampulle wird mit 1 ml Aqua dest. gelöst)
m/40 $CaCl_2$-Lösung
Diäthylbarbitural - Acetat - Puffer pH 7,6

Ausführung: In ein im Wasserbad bei 37°C stehendes Röhrchen werden 0,2 ml der zu untersuchenden Plasmaverdünnung (1:20 in Diäthylbarbiturat - Acetatpuffer) und 0,2 ml Prothrombinreagenz pipettiert und nach 20 sec 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung hinzugefügt. Die Zeit von der $CaCl_2$ - Zugabe bis zum Eintritt der Gerinnung wird ermittelt.

Die erhaltene Gerinnungszeit ist proportional dem Prothrombingehalt des zu untersuchenden Plasmas.

Spezifische Bestimmung von Accelerin (F. V) (21)

Ebenso wie Prothrombin kann auch Accelerin spezifisch bestimmt werden; das verwendete Substrat, Faktor V - Reagenz der Behringwerke, enthält die Faktoren II, VII, X, Fibrinogen und Thrombokinase im Überschuß. Die Ausführung und Auswertung der Untersuchung erfolgt wie bei Faktor II.

Spezifische Bestimmung von Convertin (F. VII)

Wie Prothrombin und Accelerin wird auch Convertin spezifisch bestimmt, und zwar mit Hilfe von Faktor VII - Reagenz. Ausführung und Auswertung der Reaktion entsprechen den bereits beschriebenen Bestimmungen.

Plasmathrombokinase - Bildungstest (Biggs-Test) (21)

Das Prinzip dieses Testes beruht auf einer Zweiphasen - Methode, wobei sich in der ersten Phase die Plasmathrombokinase unter Beteiligung von F. V, VIII, IX, X, Thrombozytenfaktor 3 und Calzium bildet, deren Aktivität in der zweiten Phase an Substratplasma (Thrombozytenarmes Plasma) bestimmt wird.

Reagentien: Citratplasma, Serum, Substratplasma,
Aluminiumhydroxyd - Suspension 2%ig,
Diäthylbarbiturat - Acetat - Puffer pH 6,7,
Thrombozytensuspension; m/40 $CaCl_2$-Lösung;

Ausführung: Trockensubstratplasma wird in 1 ml Aqua dest. gelöst; das zu untersuchende Serum im Verhältnis 1:10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. 1 ml Citratplasma wird mit 0,1 ml 2%igem Aluminiumhydroxyd versetzt und 3 min bei 37°C im Wasserbad gewärmt, wobei das Röhrchen jede Minute geschüttelt wird. Nach 5 min Zentrifugieren wird der Überstand 1:5 mit NaCl versetzt und ist jetzt für den Test gebrauchsfertiges aluminiumhydroxyd - adsorbiertes Plasma (enthält: F. V und VIII, F. VII, IX und X werden an Aluminiumhydroxyd adsorbiert). In 6 bis 8 Röhrchen, die im Wasserbad stehen, pipettiert man je 0,1 ml Substratplasma und 0,1 ml Diäthylbarbiturat - Acetat - Puffer. In ein weiteres Röhrchen werden sodann 0,3 ml aluminiumhydroxyd - adsorbiertes Plasma, 0,3 ml Serumverdünnung und 0,3 ml Thrombozytensuspension zusammengegeben, die Mischung nach Umschütteln mit 0,3 ml $CaCl_2$ - Lösung versetzt und eine Stoppuhr in Gang gebracht. In Abständen von 1 Minute werden nun jeweils 0,1 ml aus diesem Testansatz entnommen und in eines der vorbereiteten Substratplasmaröhrchen pipettiert, gemischt und die Gerinnungszeit gemessen.

5. Bestimmung der methodischen Fehlerbreite

In Vorversuchen wurde die methodische Fehlerbreite der Gerinnungsuntersuchungen festgestellt. Es wurden an Normalplasma

für alle Faktorenbestimmungen je 10 Messungen durchgeführt und die Streuung nach folgender Formel berechnet:

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{\Sigma x^2}{n-1}}$$

Dabei bedeutet: σ = Streuung
x = Einzelwert
n = Anzahl der Einzelmessungen

Ergebnisse:

Quick:	= ± 0,35 sec = 2,3%	Faktor V	= ± 0,57 sec = 1,5%
Re-Zeit:	= ± 9,4 sec = 1,5%	Faktor VII	= ± 0,61 sec = 1,7%
Thrombin:	= ± 0,58 sec = 2,3%	Faktor VIII+IX	= ± 0,39 sec = 2,6%
Faktor II:	= ± 0,71 sec = 2,3%		

IV. ERGEBNISSE

1. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit den in Sekunden gemessenen Werten.

Als Ausgangswert diente bei den in vitro - Versuchen die ermittelte Gerinnungszeit des jeweiligen Plasmas ohne Medikamentenangabe; bei den in vivo - Untersuchungen die Gerinnungszeit von unmittelbar vor Medikamentengabe abgenommenem Blut.

Es wurde nach folgender Formel gerechnet:

$$Q = \sqrt{\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

Q = Signifikanz
λ_1 = Mittel der Ausgangswerte
λ_2 = Mittel der Plasmawerte mit best. Menge Medikamentenzusatz
σ = Streuung
n = Anzahl der Einzelmessungen
p = Zufallswahrscheinlichkeit

Zu den Ergebnissen dieser Formel wurde aus den Geigy-Tabellen jeweils der entsprechende p - Wert gesucht. Die Differenz zweier Mittelwerte ist als signifikant anzusehen, wenn p = 0,05 ist; das heißt, wenn die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied auf Zufall beruht, kleiner als 5% ist.

2. Tabellarische Gegenüberstellung der Ergebnisse in vivo und in vitro

In den folgenden Tabellen sind die in vivo - Versuche den Reagenzglasversuchen gegenübergestellt, wobei die einzelnen Bestimmungen und Medikamentenkonzentrationen nebeneinander aufgezeigt sind. Aus dieser Darstellung ist ersichtlich, daß mit steigender Dosierung der Arzneimittel eine deutliche Änderung der Gerinnungsaktivität einhergeht. An diesem Vorgang sind alle Faktoren beteiligt, außer den Faktoren VIII und IX, die bei ihrer gemeinsamen Bestimmung überhaupt nicht auf Medikamentenzugabe reagierten.

In der untersten Zeile sind die Ergebnisse der statistischen Berechnungen angegeben, wobei signifikante Änderungen (p = 0,05) unterstrichen wurden. Die in der Tabelle verwendeten Symbole bedeuten:

M = Mittelwert
M% = Mittelwert in %
σ = Streuung
σ_M = Streuung des Mittelwertes
$\sigma_{M\%}$ = Streuung des Mittelwertes in %
Q = Signifikanz
P = Zufallswahrscheinlichkeit

Die Anzahl der Einzelmessungen betrug bei allen Versuchen 6 (n=6).

A S P I R I N

in vivo Versuche

	REKALZIFI-ZIERUNGSZEIT			QUICK			THROMBIN-ZEIT			FAKTOR II			FAKTOR V			FAKTOR VII			FAKTOR VIII + IX		
Konz.	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0
M	101,0	81,9	64,7	16,5	20,0	33,5	18,3	22,1	24,4	33,2	35,3	37,9	42,6	43,9	47,2	33,6	36,0	39,1	14,6	14,5	14,4
M%	100,0	118,9	135,9	100,0	78,8	57,6	100,0	79,2	66,7	100,0	93,7	85,8	100,0	96,9	89,2	100,0	92,9	83,6	100,0	100,7	101,4
σ	10,55	20,68	15,64	1,94	2,71	4,03	2,17	2,94	3,50	2,25	1,74	3,29	5,85	5,49	7,27	1,93	2,36	5,41	0,93	0,70	0,86
σ M	4,31	8,44	6,39	0,79	1,11	1,64	0,89	1,20	1,43	0,92	0,71	1,34	2,39	2,24	2,97	0,79	0,96	2,21	0,38	0,29	0,35
σ M%	4,2	8,3	6,2	4,2	6,6	9,6	4,3	6,5	7,6	2,7	2,1	3,9	5,3	5,1	6,8	2,0	2,6	6,5	2,0	1,3	2,0
Q		2,01	4,71		2,59	3,81		2,56	3,65		1,82	2,90		0,39	1,21		1,93	2,35		0,45	0,40
P		0,05	0,0025		0,025	0,005		0,025	0,005		0,05	0,0125		0,35	0,15		0,05	0,025		0,35	0,35

in vitro Versuche

M	95,5	67,0	110,4	15,4	14,4	18,4	25,3	20,7	24,4	36,4	33,6	39,2	38,6	37,4	40,1	35,8	34,6	37,9	12,9	12,9	13,0
M%	100,0	129,8	84,4	100,0	106,5	80,5	100,0	118,2	103,6	100,0	107,7	92,3	100,0	103,1	96,1	100,0	103,4	94,1	100,0	10 ,0	99,2
σ	14,31	23,90	15,62	1,30	0,56	1,50	11,56	10,40	10,25	2,86	1,36	1,42	2,85	2,71	2,49	3,00	2,66	2,95	1,56	1,19	1,14
σ M	5,84	9,76	6,38	0,53	0,23	0,61	4,72	4,25	4,19	1,17	0,56	0,58	1,16	1,11	1,02	1,22	1,09	1,20	0,64	0,49	0,47
σ M%	6,0	10,1	6,5	3,2	1,3	3,9	18,5	16,6	16,6	3,0	1,3	1,3	2,8	2,8	2,5	3,3	2,7	3,3	4,6	3,1	3,1
Q		2,50	1,72		1,80	3,72		0,73	0,15		2,14	2,17		0,71	0,98		0,73	1,22		0	0,11
P		0,025	0,0025		0,0125	0,0025		0,05	0,0005		0,10	0,05		0,05	0,0125		0,10	0,0125		0,45	0,45

ASPIRIN + MARCUMAR

in vivo Versuche

	REKALZIFI-ZIERUNGSZEIT		QUICK		THROMBIN-ZEIT		FAKTOR II		FAKTOR V		FAKTOR VII	
Konz.	0	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5
M	94,8	84,8	22,6	23,6	16,0	18,7	59,9	62,2	38,6	40,4	60,6	64,1
M%	100,0	110,6	100,0	95,2	100,0	83,2	100,0	96,2	100,0	95,4	100,0	94,3
σ	34,64	37,02	4,64	4,55	2,48	2,70	15,87	15,26	4,62	4,80	6,72	9,23
σM	14,14	15,11	1,89	1,86	1,01	1,10	6,48	6,23	1,89	1,96	2,74	3,77
σM%	14,8	15,9	7,9	7,9	6,2	6,8	10,6	10,3	4,6	4,9	4,4	6,1
Q		0,48		0,37		1,81		0,25		0,66		0,75
P		0,30		0,35		0,05		0,40		0,25		0,25

Konz.	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0
M	134,3	116,3	29,3	33,0	15,9	17,4	95,7	102,6	38,8	41,5	79,9	84,3
M%	100,0	113,5	100,0	87,4	100,0	90,6	100,0	92,8	100,0	93,1	100,0	94,5
σ	42,91	38,91	5,57	5,47	1,05	1,06	13,91	15,60	5,21	5,72	14,65	15,73
σM	17,52	15,89	2,27	2,23	0,43	0,43	5,68	6,37	2,12	2,33	5,98	6,42
σM%	13,0	11,7	7,5	7,5	2,5	2,5	5,8	6,5	5,4	5,9	7,3	8,0
Q		0,76		1,16		2,5		0,8		0,85		0,50
P		0,25		0,15		0,025		0,25		0,20		0,30

PYRAMIDON

in vivo Versuche

	REKALZIFI-ZIERUNGSZEIT			QUICK			THROMBIN-ZEIT			FAKTOR II			FAKTOR V			FAKTOR VII			FAKTOR VIII + IX		
Konz.	0	0,3	1,0	0	0,3	1,0	0	0,3	1,0	0	0,3	1,0	0	0,3	1,0	0	0,3	1,0	0	0,3	1,0
M	68,4	89,8	122,7	13,9	14,1	16,0	20,3	20,6	22,7	36,8	37,1	39,9	44,5	44,6	47,8	37,1	37,2	39,6	12,0	12,4	11,8
M%	100,0	68,8	20,7	100,0	98,6	84,9	100,0	98,6	88,2	100,0	99,2	91,6	100,0	99,8	92,6	100,0	99,8	93,3	100,0	96,7	101,7
σ	31,90	31,07	26,52	0,57	0,60	1,07	3,42	3,53	3,60	3,19	5,30	5,34	2,48	2,72	3,27	1,58	1,55	2,17	0,31	0,20	0,50
σM	13,02	12,69	10,83	0,23	0,24	0,44	1,40	1,44	1,47	1,30	2,16	2,18	1,01	1,11	1,34	0,65	0,63	0,89	0,13	0,08	0,20
σM%	19,0	18,4	15,7	1,4	1,4	2,8	6,8	6,8	6,8	3,5	5,7	5,7	2,2	2,4	2,9	1,6	1,6	2,1	0,8	0	1,6
Q		1,17	3,20		0,6	4,37		0,15	1,18		0,11	1,22		0,06	1,97		0,11	2,29		0,4	0,9
P		0,15	0,01		0,30	0,0025		0,45	0,15		0,45	0,15		0,48	0,05		0,45	0,025		0,35	0,20

in vitro Versuche

M	103,1	126,3	141,0	15,5	18,4	21,0	19,2	21,4	24,5	35,4	42,0	47,6	41,1	45,7	50,3	35,6	41,2	45,4	14,0	13,8	13,8
M%	100,0	77,5	63,2	100,0	81,4	64,5	100,0	88,5	73,4	100,0	81,-	67,5	100,0	88,8	77,6	100,0	84,-	72,5	100,0	101,4	101,4
σ	13,62	16,24	15,06	1,56	2,11	2,39	1,47	2,11	1,23	3,17	10,44	14,73	2,98	5,52	6,81	3,86	8,90	7,45	1,54	1,56	1,77
σM	5,56	6,63	7,37	0,64	0,86	0,98	0,60	0,86	0,50	1,29	4,26	6,01	1,22	2,25	2,78	1,58	3,63	3,04	0,63	0,64	0,72
σM%	5,3	6,4	7,0	3,8	5,1	5,8	3,1	4,1	2,6	3,3	11,8	16,9	2,9	5,3	6,5	4,2	10,1	8,4	4,2	4,2	5,0
Q		2,67	4,03		2,83	4,81		2,09	6,82		1,55	2,03		1,76	3,0		1,40	2,83		0,19	0,17
P		0,025	0,0025		0,0125	0,0025		0,05	0,0005		0,10	0,05		0,05	0,0125		0,10	0,0125		0,45	0,45

PYRAMIDON + MARCUMAR

in vivo Versuche

	REKALZIFI-ZIERUNGSZEIT		QUICK		THROMBIN-ZEIT		FAKTOR II		FAKTOR V		FAKTOR VII	
Konz.	0	0,3	0	0,3	0	0,3	0	0,3	0	0,3	0	0,3
M	105,7	108,8	25,5	25,6	15,1	15,8	94,2	94,0	39,3	39,6	91,0	91,1
M%	100,0	97,1	100,0	99,7	100,0	95,4	100,0	100,3	100,0	99,3	100,0	100,9
σ	18,47	19,36	7,09	6,88	1,87	1,29	41,60	41,42	6,25	6,16	37,68	38,47
σM	7,54	7,91	2,90	2,81	0,76	0,53	16,99	16,91	2,55	5,52	15,39	15,71
σM%	7,0	7,4	11,3	10,9	4,6	3,3	17,9	17,9	6,3	6,3	16,7	17,2
Q		0,28		0,02		0,76		0		0,08		0
P		0,40		0,49		0,25		0,50		0,45		0,50

Konz.	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0
M	112,5	141,4	26,6	29,5	20,3	23,2	63,1	68,4	49,9	55,1	60,2	66,1
M%	100,0	74,4	100,0	89,1	100,0	85,8	100,0	91,7	100,0	89,6	100,0	98,2
σ	25,81	33,23	5,45	5,10	3,02	2,21	16,65	17,27	11,61	13,30	13,93	12,92
σM	10,54	13,57	2,23	2,08	1,23	0,90	6,80	7,05	4,74	5,43	5,69	5,28
σM%	9,3	12,0	8,2	7,8	5,9	4,4	10,7	11,0	9,4	10,8	9,3	8,6
Q		1,68		0,95		1,24		0,54		0,72		0,76
P		0,05		0,30		0,15		0,30		0,25		0,25

V I T A M I N C

in vivo Versuche

	REKALZIFI-ZIERUNGSZEIT			QUICK			THROMBIN-ZEIT			FAKTOR II			FAKTOR V			FAKTOR VII			FAKTOR VIII + IX		
Konz.	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0	0	0,5	1,0
M	79,1	76,3	79,3	15,5	15,4	13,6	22,9	22,9	23,1	32,8	33,1	31,2	36,6	36,6	34,8	35,2	35,0	32,9	14,4	14,7	14,7
M%	100,0	103,5	99,7	100,0	100,6	112,3	100,0	100,0	99,1	100,0	99,1	104,9	100,0	100,0	104,9	100,0	100,6	106,5	100,0	97,9	97,9
σ	21,91	23,01	26,71	2,05	1,92	1,63	7,77	7,63	7,41	1,24	1,54	1,45	1,62	1,81	2,50	2,95	2,70	2,43	3,08	2,78	3,20
σM	8,93	9,40	10,91	0,84	0,78	0,67	3,17	3,12	3,03	0,51	0,63	0,59	0,66	0,74	1,02	1,20	1,10	0,99	1,26	1,13	1,31
σM%	11,2	11,8	13,7	5,5	4,5	3,8	13,5	13,5	13,1	1,5	1,8	1,5	1,6	1,9	2,7	3,4	3,1	2,5	8,3	7,6	9,0
Q		0,21	0,01		0,07	1,85		0	0,04		0,45	2,12		0,03	1,53		0,15	1,51		0,02	0,13
P		0,40	0,50		0,48	0,05		0,50	0,49		0,35	0,05		0,49	0,10		0,45	0,10		0,49	0,45

in vitro Versuche

Konz.	0	0,1	0,5	1,0	0	0,1	0,5	1,0	0	0,1	0,5	1,0	0	0,1	0,5	1,0	0	0,1	0,5	1,0	0	0,1	0,5	1,0	0	0,1	0,5	1,0
M	84,3	81,4	87,7	88,0	15,6	15,4	15,7	14,1	18,3	18,4	18,6	18,5	31,8	32,0	32,3	29,9	35,5	35,6	36,0	33,7	36,5	36,5	36,8	34,2	14,8	14,6	14,8	14,6
M%	100,0	103,4	96,6	96,5	100,0	101,3	99,4	109,6	100,0	99,5	98,4	98,9	100,0	99,4	98,4	106,0	100,0	99,7	98,6	105,1	100,0	100,0	99,2	106,3	100,0	107,4	100,0	101,4
σ	43,32	56,76	40,34	47,42	1,27	1,43	1,50	1,33	3,0	3,12	3,17	3,25	3,35	3,07	3,74	3,49	2,93	2,61	2,88	2,51	1,07	0,88	1,27	1,19	2,45	2,55	2,45	2,55
σM	17,69	23,17	16,47	19,36	0,52	0,58	0,61	0,54	1,22	1,27	1,29	1,33	1,37	1,25	1,52	1,43	1,20	1,07	1,18	1,02	0,43	0,36	0,51	0,49	1,04	1,04	1,00	1,18
σM%	21,0	27,5	19,6	23,0	3,2	3,8	3,8	3,2	6,5	7,1	7,1	7,1	4,4	3,7	4,7	4,4	3,3	2,8	3,0	2,8	1,0	0,8	1,3	1,0	6,7	6,7	6,7	7,4
Q		0,09	0,14	0,12		0,87	0,12	2,04		0,07	0,15	0,11		0,05	0,44	0,97		0,09	0,31	1,11		0,10	0,43	3,64		0,11	0	0,10
P		0,45	0,45	0,45		0,20	0,45	0,05		0,48	0,45	0,45		0,48	0,49	0,20		0,45	0,40	0,15		0,45	0,35	0,005		0,45	0,50	0,45

3. Graphische Darstellung nach Untersuchungen geordnet

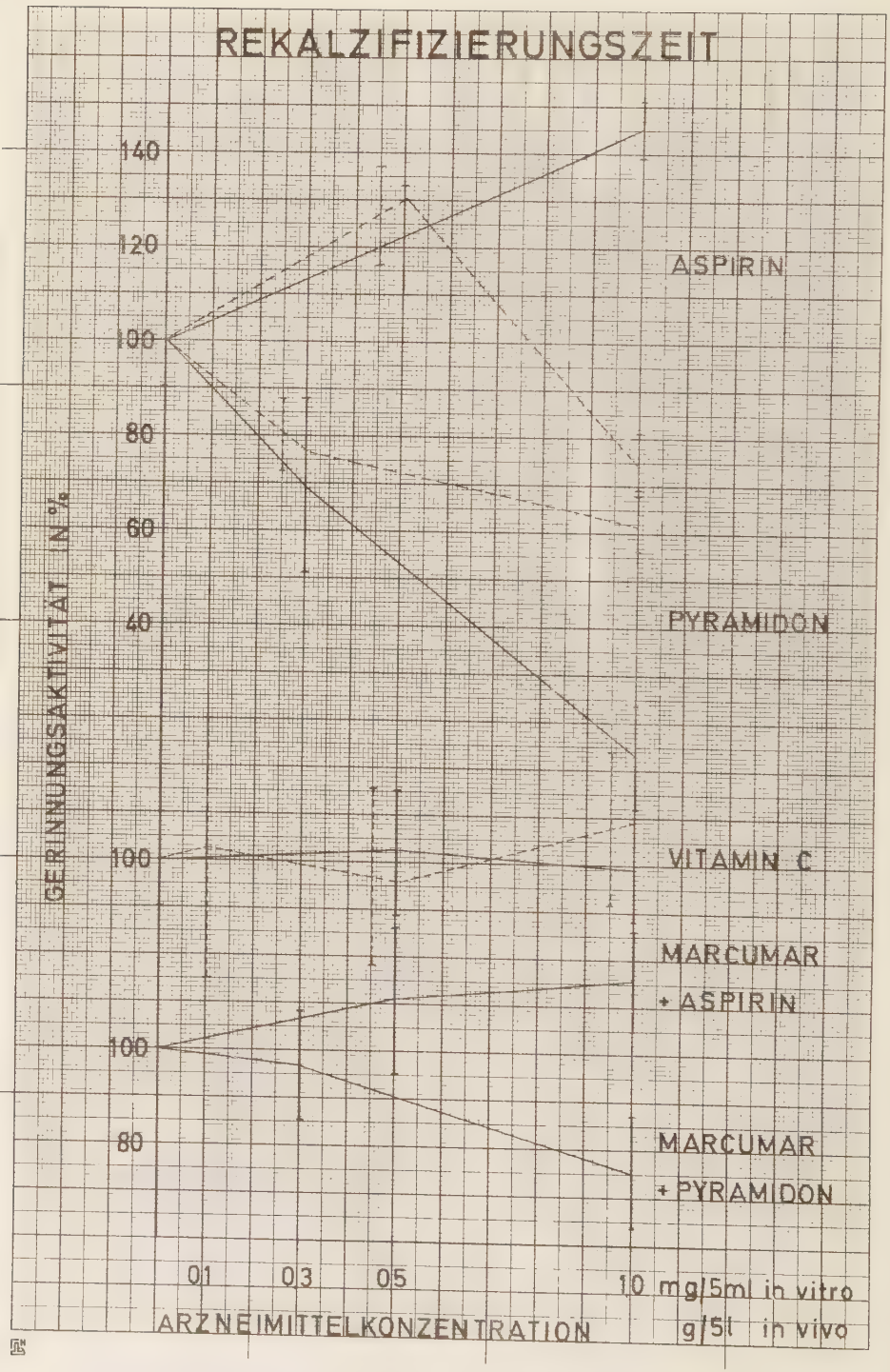
Es folgt die graphische Darstellung der Gerinnungsbestimmungen.

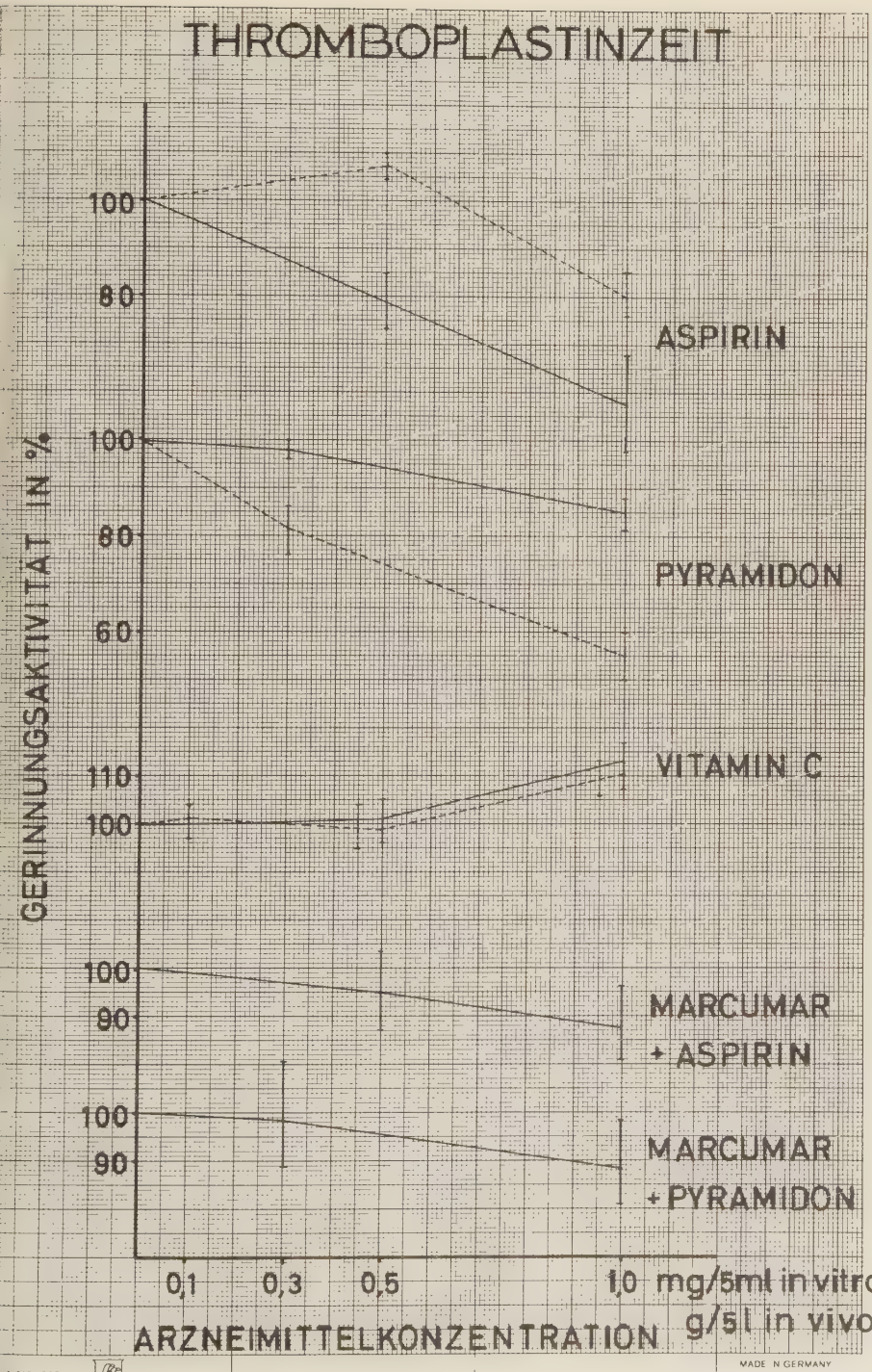
Um die Zeichnungen übersichtlich und vergleichbar zu gestalten, wurden die Ausgangsmittelwerte gleich 100% angenommen, die übrigen Werte darauf bezogen und die Änderung des Gerinnungspotentials dargestellt.

Auf die Ordinate wurde die Gerinnungsaktivität in Prozenten aufgetragen; auf der Abszisse die dem Blut zugesetzten Arzneimittelkonzentrationen.

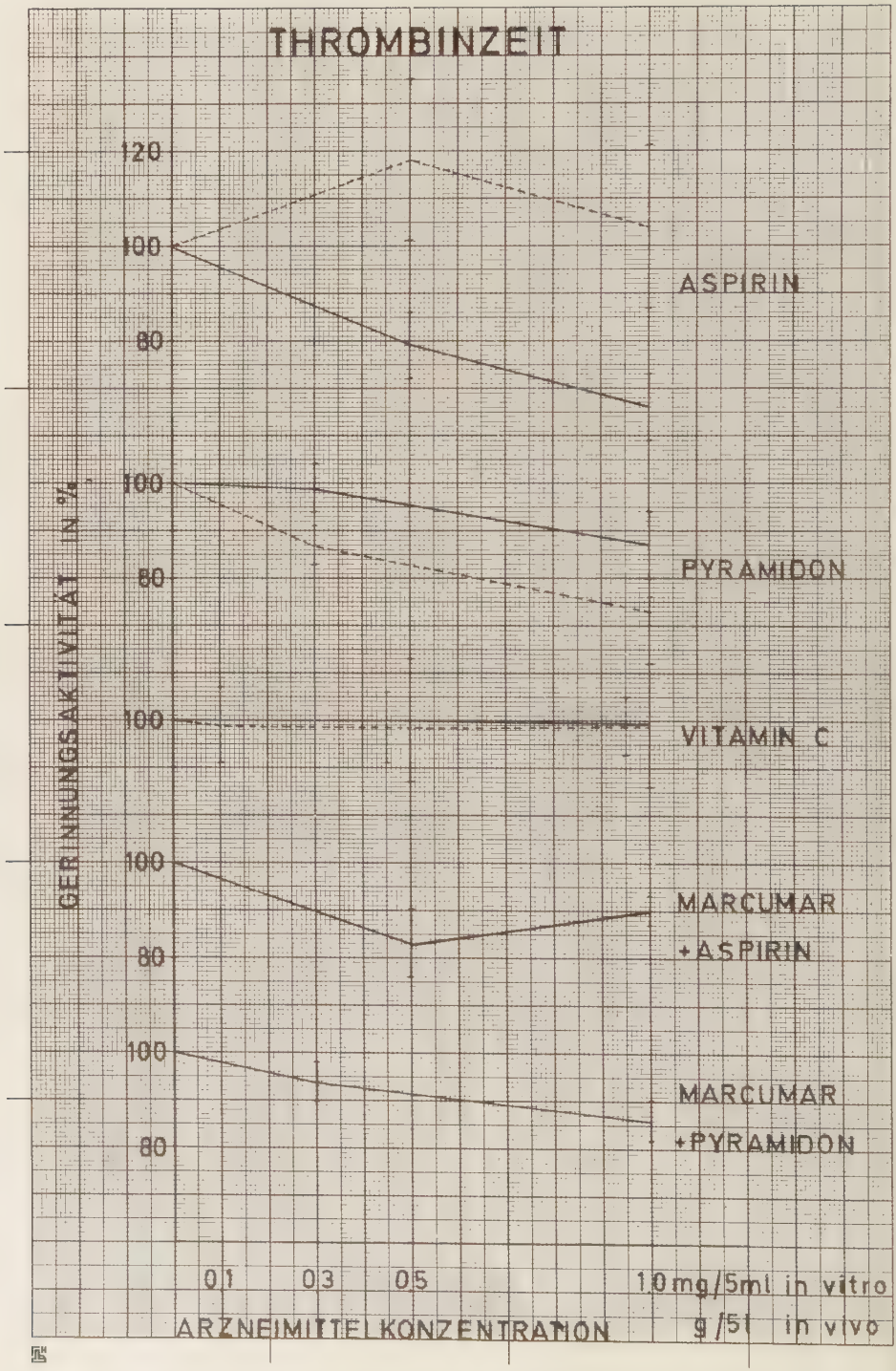
Eine Zunahme über 100% bedeutet eine Steigerung der Gerinnungsaktivität, ein Absinken unter 100% eine Aktivitätsabnahme.

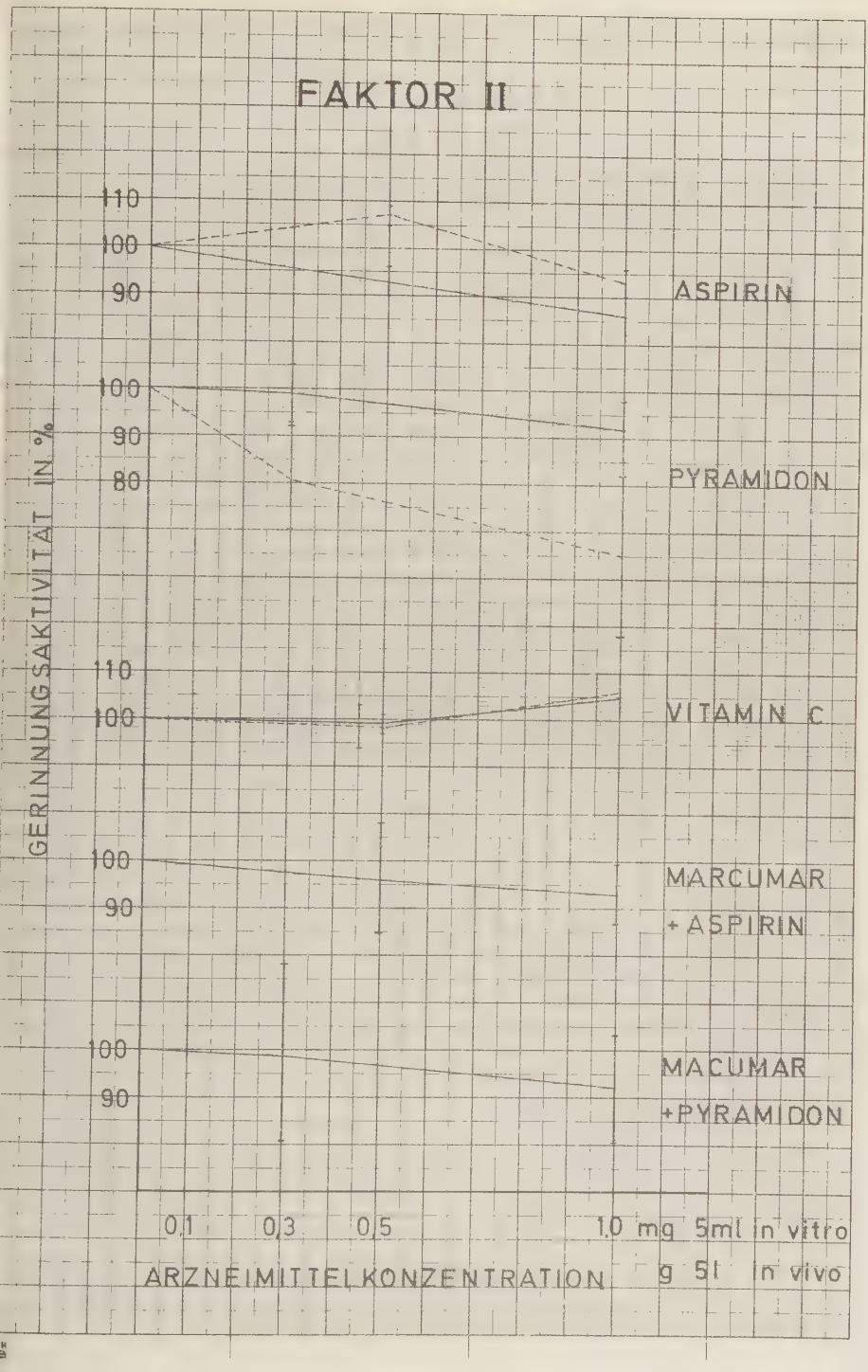
Die Gerinnungsbestimmungen wurden bei allen in vivo - Versuchen 1 Stunde nach Medikamentengabe vorgenommen. Die durchgezogene Linie stellt die in vivo - Versuche dar; die gestrichelte Linie die in vitro - Versuche.

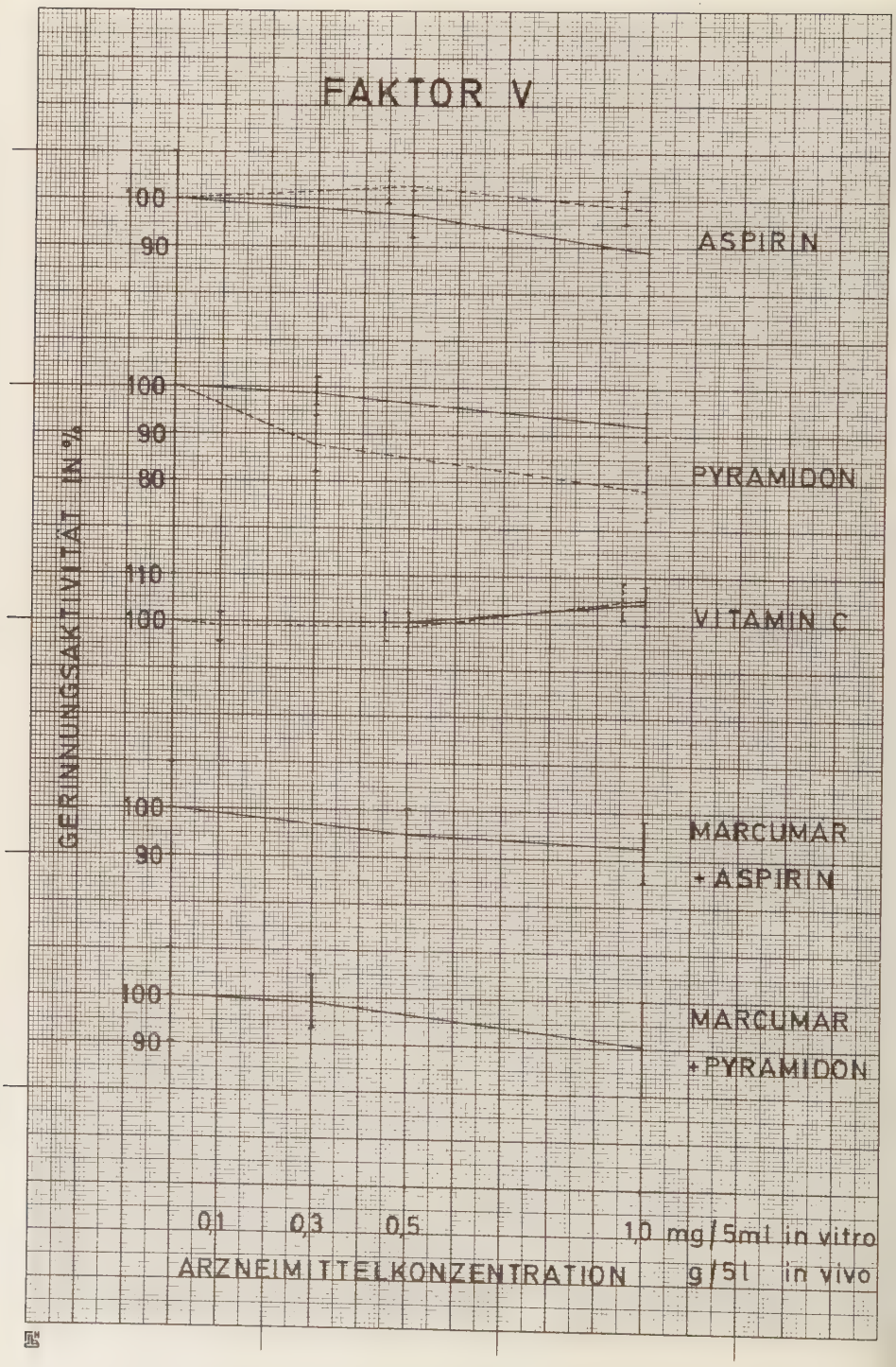

REKALZIFIZIERUNGSZEIT
GERINNUNGSAKTIVITÄT IN %
140
120
100
80
60
40
100
100
80
ASPIRIN
PYRAMIDON
VITAMIN C
MARCUMAR
+ ASPIRIN
MARCUMAR
+ PYRAMIDON
0,1
0,3
0,5
1,0 mg/5ml in vitro
g/5l in vivo
ARZNEIMITTELKONZENTRATION

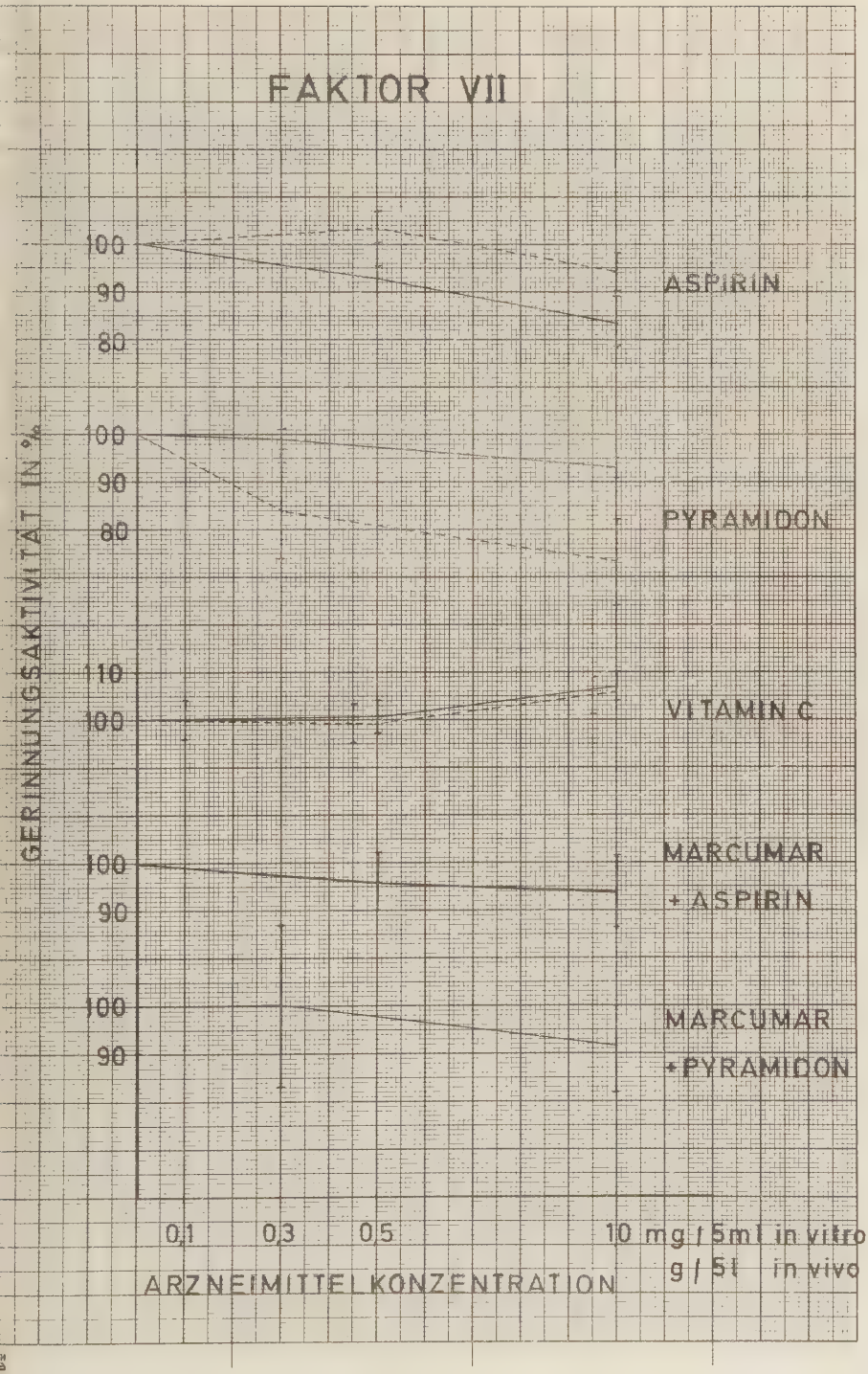


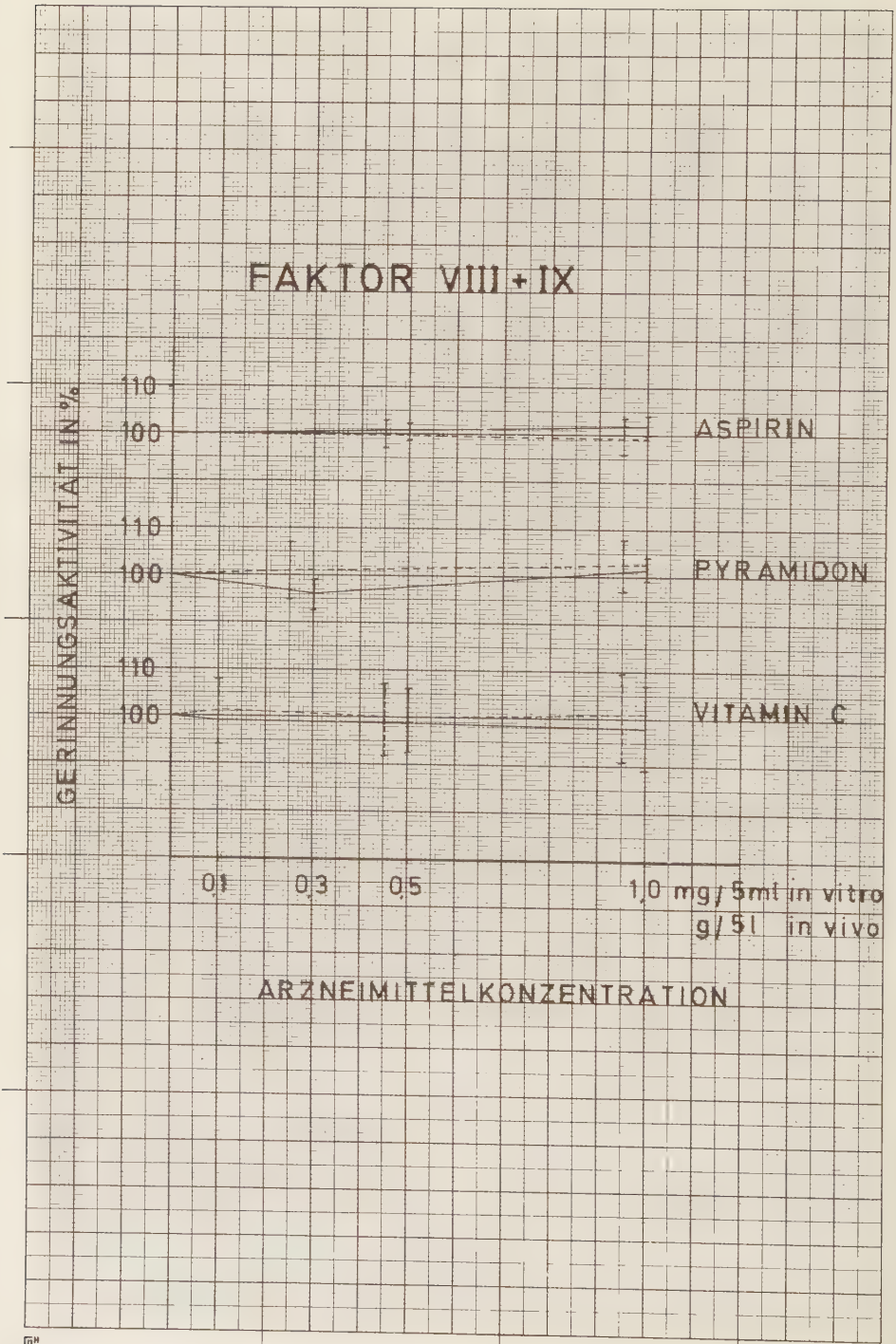
4 210 x 297 mm
MADE IN GERMANY


THROMBINZEIT
GERINNUNGSAKTIVITÄT IN %
120
100
80
100
80
100
100
80
100
80
ASPIRIN
PYRAMIDON
VITAMIN C
MARCUMAR
+ASPIRIN
MARCUMAR
+PYRAMIDON
0,1
0,3
0,5
1,0 mg/5ml in vitro
ARZNEIMITTELKONZENTRATION
g/5l in vivo


FAKTOR II
110
100
90
ASPIRIN
100
90
80
PYRAMIDON
110
100
VITAMIN C
100
90
MARCUMAR
+ASPIRIN
100
90
MACUMAR
+PYRAMIDON
GERINNUNGSAKTIVITÄT IN %
0,1
0,3
0,5
1,0 mg 5ml in vitro
ARZNEIMITTELKONZENTRATION
g 5l in vivo


FAKTOR V
GERINNUNGSAKTIVITÄT IN %
100
90
ASPIRIN
100
90
80
PYRAMIDON
110
100
VITAMIN C
100
90
MARCUMAR
+ASPIRIN
100
90
MARCUMAR
+PYRAMIDON
0,1
0,3
0,5
1,0 mg/5ml in vitro
ARZNEIMITTELKONZENTRATION g/5l in vivo


FAKTOR VII
GERINNUNGSAKTIVITÄT IN %
100
90
80
ASPIRIN
100
90
80
PYRAMIDON
110
100
VITAMIN C
100
90
MARCUMAR
+ ASPIRIN
100
90
MARCUMAR
+ PYRAMIDON
0,1
0,3
0,5
10 mg / 5ml in vitro
g / 5l in vivo
ARZNEIMITTELKONZENTRATION

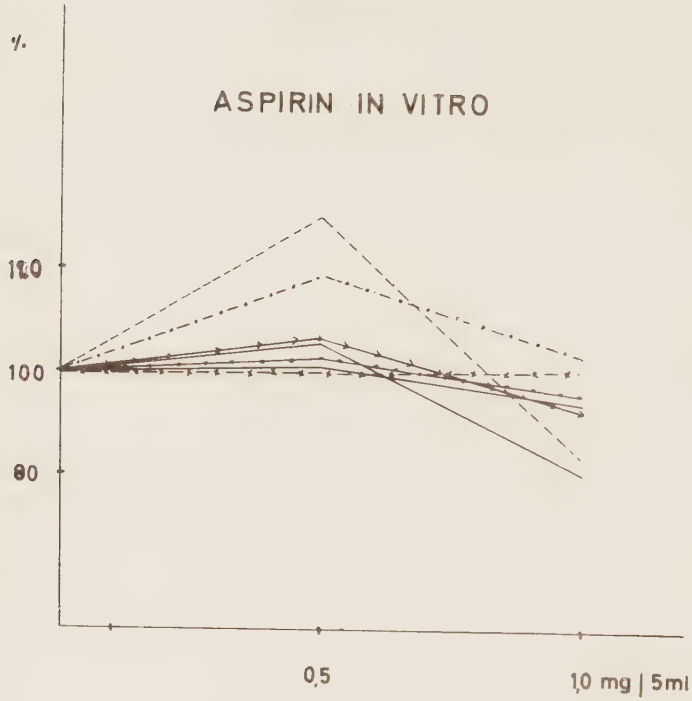

FAKTOR VIII + IX
GERINNUNGSAKTIVITÄT IN %
110
100
110
100
110
100
ASPIRIN
PYRAMIDON
VITAMIN C
0,1
0,3
0,5
1,0 mg/5ml in vitro
g/5l in vivo
ARZNEIMITTELKONZENTRATION

. Graphische Darstellung nach Medikamenten geordnet

Anschluß an die Aufzeichnungen der einzelnen Untersuchungs-
thoden folgt nun eine nach Medikamenten geordnete graphische
rstellung, sowie eine kurze Besprechung der Meßergebnisse.

f der Ordinate wurde wiederum die Gerinnungsaktivität in %,
f der Abszisse die zugefügte Medikamentenmenge aufgetragen.

Aspirin: in vitro - Versuche



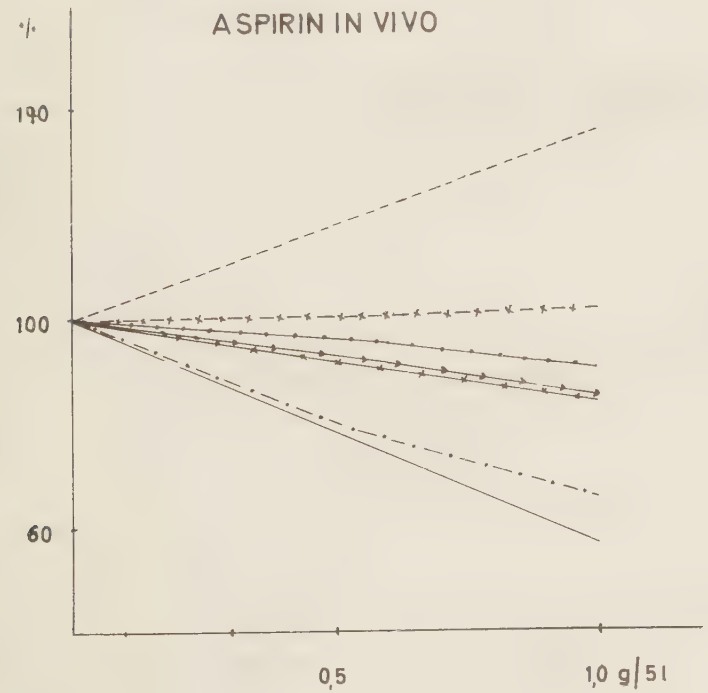
Quick
Rek.-Zeit
Thrombinzeit
Faktor II
Faktor V
Faktor VII
Faktor (VIII u. IX)

Bei allen Faktoren - außer F. (VIII u. IX), die sich nicht veränderten - zeigte sich bei einer Dosis von 0,5 mg Aspirin/ 5 ml Blut eine Zunahme der Gerinnungsaktivität, die besonders

auffällig bei der Rekalzifizierungszeit (130%/p=0,05) und der Thrombinzeit (118%/p=0,05) war. Nach Zusatz von 1,0 mg Aspirin sah man ein deutliches Absinken der Werte unter den Ausgangswert, wobei Quick und Rek.-Zeit fast bis auf 80% abfielen. Nur die Thrombinzeit blieb nach Zugabe von 1,0 mg noch über 100%.

Aspirin wirkte also bei unseren in vitro - Versuchen in geringer Dosis aktivitätssteigernd, bei höheren Dosen dagegen im Sinne einer Aktivitätsminderung.

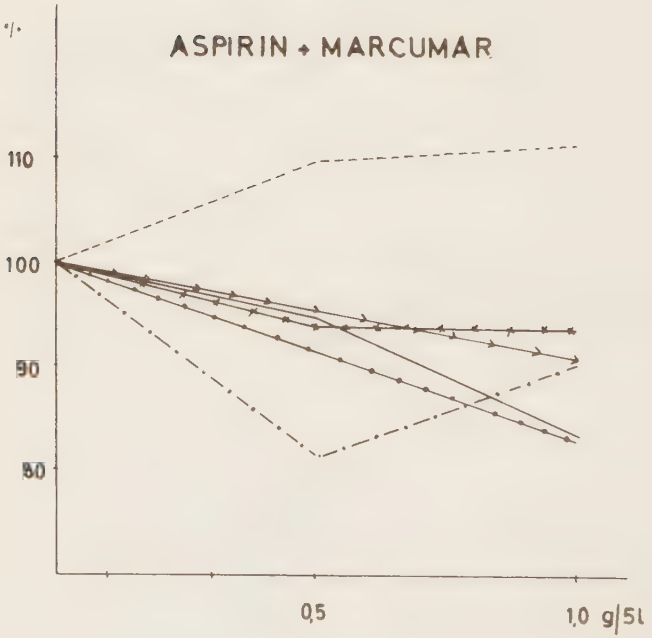
Aspirin: in vivo - Untersuchungen



Quick
Rek.-Zeit
Thrombinzeit
Faktor II
Faktor V
Faktor VII
Faktor (VIII u. IX)

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den Untersuchungen in vivo schon bei niedriger Dosierung (0,5 g) eine Blutgerinnungsverzögerung, die mit höherer Aspirindosis noch zunahm. Am deutlichsten war der Abfall von Quick und der Thrombinzeit; nämlich 43% beim Quick (p=0,005) und 34% bei der Thrombinzeit (p=0,0025) Eine Ausnahme machte die Rekalzifizierungszeit, die sich nach 0,5 g Aspirin um 18% und nach 1,0 g sogar um 35% verkürzte. Der Biggs-Test war wiederum unverändert.

Aspiringaben bei Marcumarpatienten

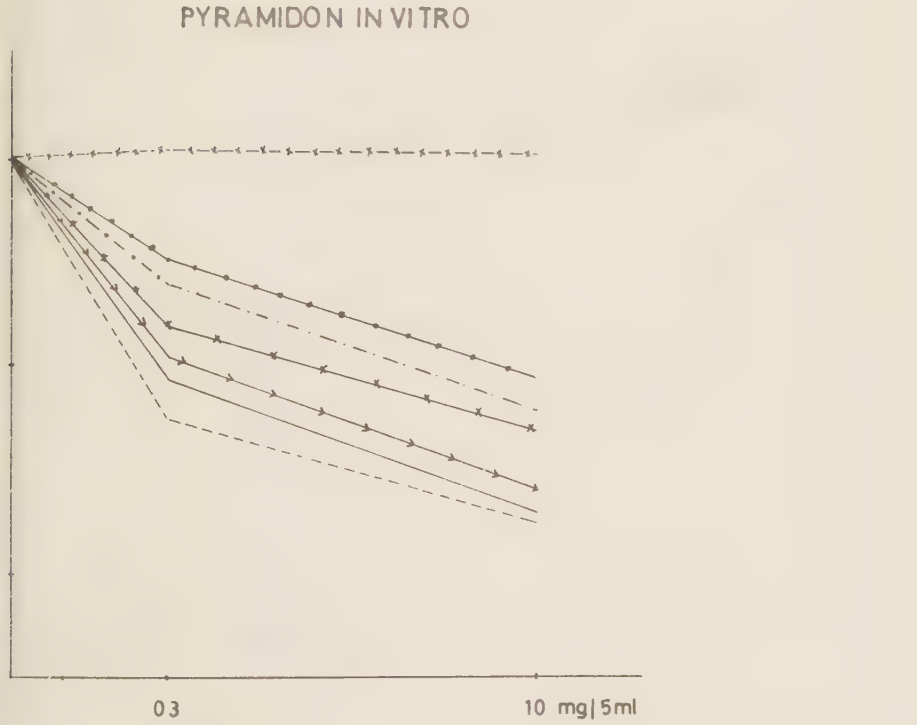


Quick
Rek.-Zeit
Thrombinzeit
Faktor II
Faktor V
Faktor VII

Genauso wie bei den Untersuchungen mit Aspirin beim Gesunden zeigte sich bei der Rekalzifizierungszeit im Gegensatz zu den anderen Faktoren bei beiden Konzentrationen eine Gerinnungsbeschleunigung. Der Quickwert und die Faktoren II, V und VII zeigten einen einheitlichen, mit steigender Konzentration größeren Aktivitätsverlust.

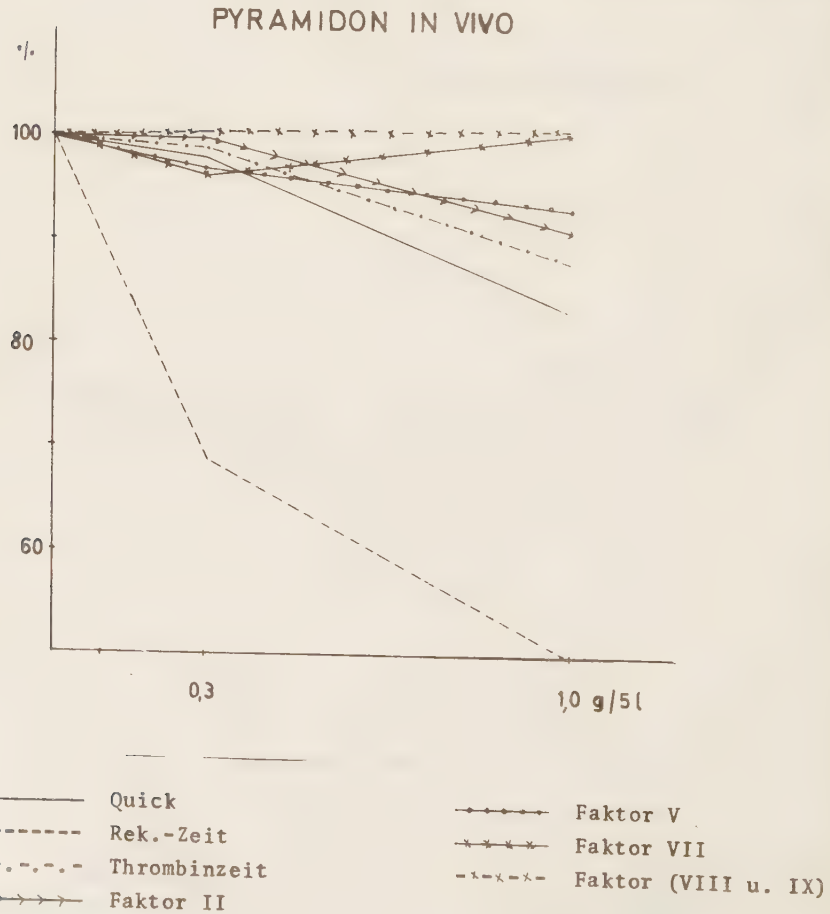
Die Thrombinzeit zeigte nach einer Gabe von 0,5 g Aspirin mit 18% (p=0,05) ihre größte Verlängerung.

Pyramidon: in vitro - Versuche



Wie bei den vorausgegangenen Untersuchungen mit Aspirin blieb der Biggs-Test auch durch Pyramidon unbeeinflußt. Alle anderen Faktoren zeigten einen einheitlichen Aktivitätsverlust, der nach Zugabe von 0,3 mg Pyramidon/5 ml Blut zwischen 10% und 20% (p=0,025) lag; nach einer Dosis von 1,0 mg zeigte sich ein Aktivitätsverlust von 20 bis 40%. (p=0,0005)

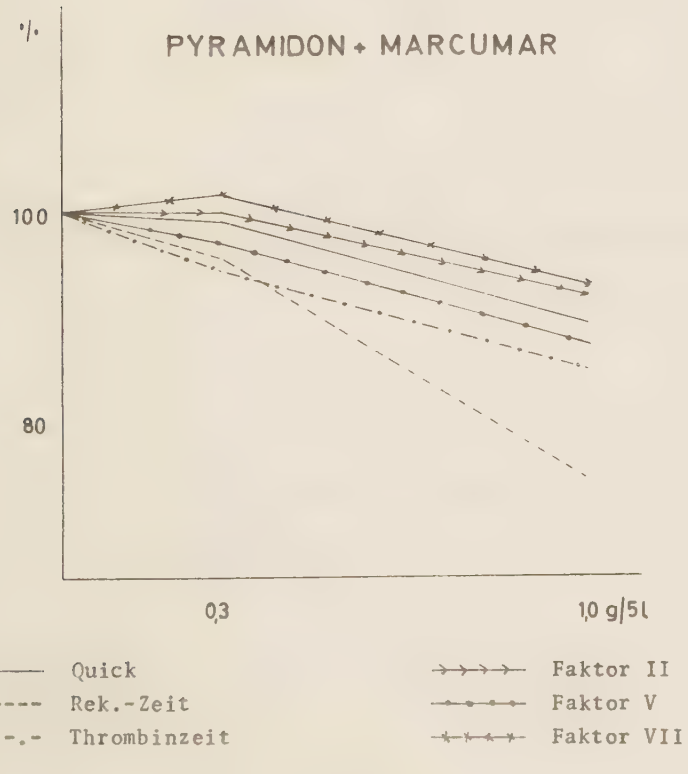
Pyramidon: in vivo - Untersuchungen



Die Untersuchungen in vivo ergaben, daß Pyramidon in einer Dosis von 0,3 g keinen Einfluß auf die Gerinnungsaktivität ausübt. Eine Ausnahme bildete die Rekalzifizierungszeit, die als einzige eine starke Verlängerung zeigte (0,3 g: 51%/ p=0,025; 1,0 g: 80%/p=0,01).

Der Biggs-Test und Faktor VII blieben auch nach einer Dosiserhöhung auf 1,0 g unbeeinflußt, während die anderen Faktoren einen einheitlichen Aktivitätsverlust von 10 bis 15% zeigten.

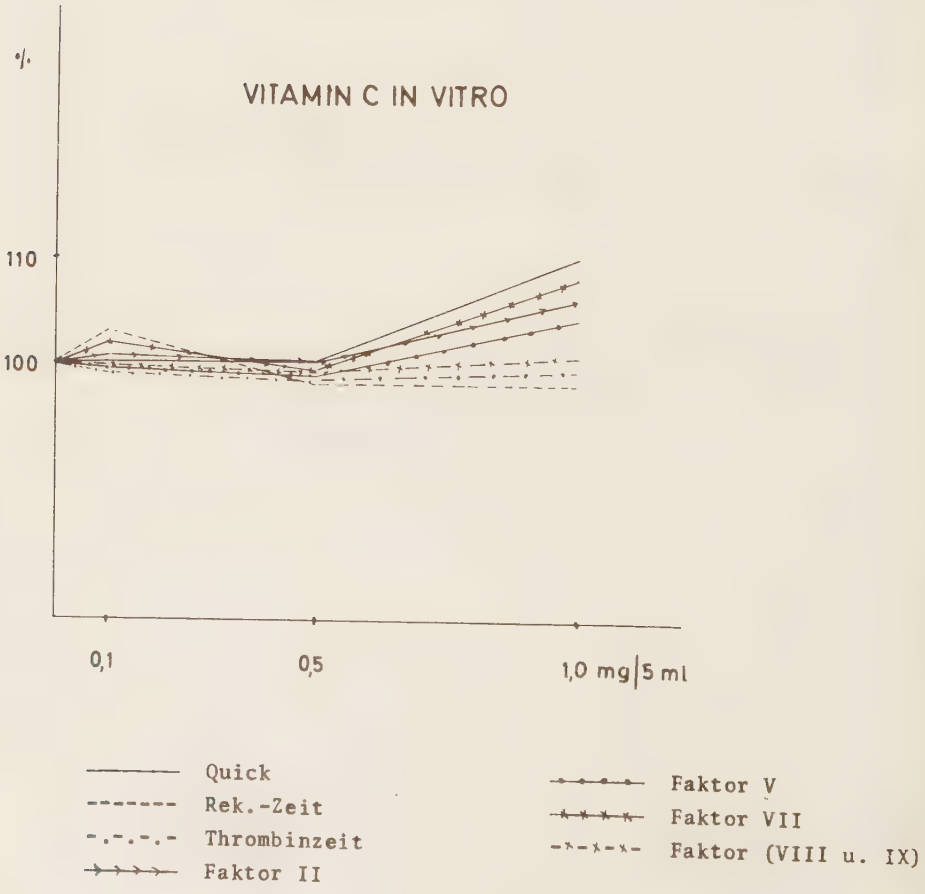
Pyramidongaben bei Marcumarpatienten



Entsprechend den in vivo - Untersuchungen waren auch bei Marcumarpatienten nach oraler Gabe von 0,3 g Pyramidon bei allen Faktoren keine nennenswerten Änderungen festzustellen.

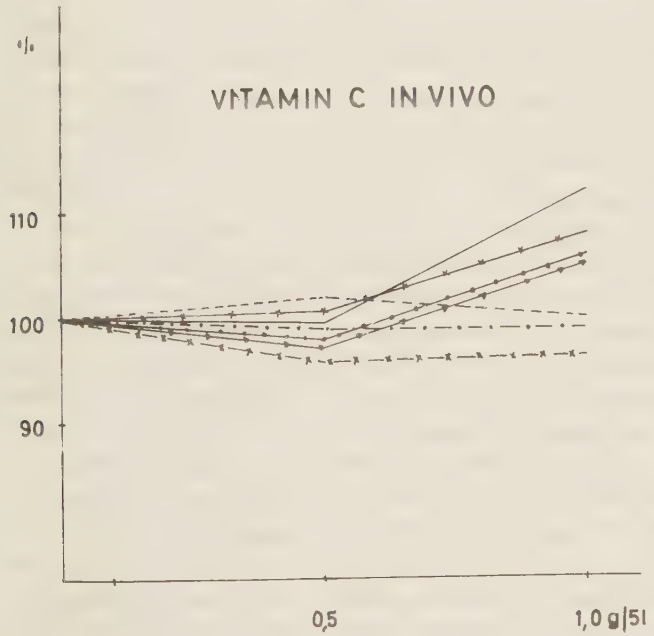
Ein einheitlicher Aktivitätsverlust von 7 bis 15% stellte sich erst nach Gaben von 1,0 g Pyramidon ein. Aus diesem Feld ragte nur die Rekalzifizierungszeit mit einem Verlust von 26% (p=0,05) heraus.

Vitamin C: in vitro - Versuche



Die Gerinnungsveränderung nach Zugabe von 1,0 mg und 0,5 mg Cebion waren so gering, daß sie fast alle im methodischen Fehlerbereich lagen und vernachlässigt werden können. Erst bei einer Dosiserhöhung auf 1 g zeigten sich bei den Faktoren II, V u. VII eine leichte Aktivitätssteigerung; dementsprechend veränderte sich auch der Quickwert: er lag mit einer Gerinnungsbeschleunigung um 10% (p=0,05) an der Spitze.

Vitamin C: in vivo - Untersuchungen



Quick
Rek.-Zeit
Thrombinzeit
Faktor II
Faktor V
Faktor VII
Faktor (VIII u. IX)

Übereinstimmend mit den Reagenzglasversuchen zeigte auch bei Untersuchungen in vivo erst eine Gabe von 1,0 g Vitamin C eine Aktivitätssteigerung. Auch hier manifestierte sich die Veränderung am Quickwert und den Faktoren II, V u. VII. Der Quickwert wurde mit einer Gerinnungsbeschleunigung von 12% ($p=0,05$) am meisten beeinflußt.

Die Rekalzifizierungszeit, Thrombinzeit und der Biggs-Test wurden nicht verändert.

V. DISKUSSION

Die Tatsache, daß die Blutgerinnung therapeutisch beeinflußt werden kann, ist schon lange bekannt. Man macht sie sich zu Nutze bei der Antikoagulantienbehandlung, bei der das Blut über einen längeren Zeitraum zur Verhinderung einer Thrombose ungerinnbar gemacht wird.

Auch der umgekehrte Fall - die Besserung oder Beseitigung einer hämorrhagischen Diathese - ist medikamentös möglich.

Aber auch andere Medikamente, die primär mit der Blutgerinnung überhaupt nichts zu tun haben, können diese mittelbar oder sogar unmittelbar beeinflussen. Schon 1920 haben einige Autoren den Einfluß physiologischer Erregungsstoffe des vegetativen Nervensystems wie Adrenalin, Acetylcholin und Histamin auf die Blutgerinnung untersucht. VOSBURG und RICHARDS (28), TANAKE (25), CANNON und GRAY (4) sahen bei kleinen Adrenalingaben Verkürzungen; dieselbe Substanz in höherer Dosierung bedingte eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Acetylcholin und Pilocarpin wirkten im Sinne einer Verminderung der Gerinnungsaktivität. (WEILAND, TANAKE, ZUNS, zitiert nach PERLICK (20)) UHRY und KAUFMANN (27) untersuchten die Wirkung verschiedener Sympatholytica. Es zeigte sich, daß auch diese Substanzen die Gerinnung des Blutes deutlich verlangsamten. Die Untersuchungsergebnisse bei parenteralen Gaben von Anti-

biotica waren jedoch bei den einzelnen Autoren verschieden. So berichtete SARTORI (22), daß Aureomycin, Streptomycin und Penicillin die Spontangerinnung verkürzten; dagegen beobachteten BELL und ALTRON (1) nach Verordnung dieser Medikamente in therapeutischer Dosis keine Änderung des Gerinnungspotentials. E. LOSKE (15) untersuchte in vitro die Wirkung von Infusionslösungen auf die Blutgerinnung und fand für die Dextrane eine Aktivitätsminderung der Gesamtgerinnung. RIEDEL (21) konnte diese Ergebnisse in vivo bestätigen. K. BUSSE (3) beschrieb als erster schwere Gerinnungsstörungen durch Laxantienabusus.

Auch Antipyretica, besonders Pyrazolderivate und Salicylate, zählen zu den gerinnungshemmenden Substanzen. (PERLICK, DEUTSCH, JÜRGENS) Diese Aussage wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt. Nach Gaben von Pyramidon und Aspirin zeigte sich sowohl in vitro als auch in vivo eine erhebliche Gerinnungsverzögerung. Auch die Neuroleptica Chlorpromazin (Megaphen) und Promethazin (Atosil) setzen die Gerinnungsaktivität herab (18).

Dagegen fanden MÜLLER und HERRMANN (19) bei dem Antirheumatikum Indometacin keine Beeinflussung der Blutgerinnung.

Obwohl erfahrungsgemäß die Einnahme oben genannter Pharmaka in therapeutischer Dosierung bei intaktem Gerinnungssystem nicht zur Blutung führt, ist jedoch beim Vorliegen einer Gerinnungsstörung äußerste Vorsicht geboten. Da das hämostatische Gleichgewicht von vornherein verschoben ist, kann eine unkontrollierte Einnahme zusätzlich gerinnungshemmend wirkender Arzneimittel eine unangenehme, ja sogar eine gefährliche Blutung zur Folge haben.

Die am Anfang dieser Arbeit gestellte Frage, ob therapeutische Gaben aller drei untersuchten Medikamente in vivo Gerinnungsänderungen bedingen, muß mit ja beantwortet werden.

Bei den Versuchen mit 1,0 g Aspirin kam es zu einem deutlichen Aktivitätsverlust aller Faktoren; am deutlichsten war

der Quickwert um 43% erniedrigt. Der Einfluß von Pyramidon auf das Gerinnungssystem ist nach unseren Versuchen nicht ganz so groß wie der von Aspirin. In einer Dosierung von 0,3 g fällt lediglich die Rekalzifizierungszeit um 31% ab. Erst nach Gaben von 1,0 g Pyramidon kommt es zu einem allgemeinen Aktivitätsverlust von 10 bis 15%, aus dem wieder die Rekalzifizierungszeit mit 79% herausragt. Im Gegensatz zu diesen beiden Substanzen wirkt Vitamin C in hohen Dosen (1,0 g i.v.) im Sinne einer leichten Gerinnungsbeschleunigung. Auf diese Tatsache wies schon EICHHOLZ (8) 1955 hin.
Aus dem Gesagten ergibt sich die Beantwortung der zweiten Frage, nach der Konzentrationsabhängigkeit. Alle drei Medikamente bewirken mit steigender Dosierung größere Gerinnungsveränderungen.

Diese Konzentrationsabhängigkeit läßt sich auch in vitro nachweisen. Bei Aspirin allerdings in niederer Dosierung im umgekehrten Sinne: eine Medikamentendosis von 0,5 mg/5 ml Blut bedingt hierbei eine Zunahme der Gerinnungsaktivität. Erst nach Zugabe von 1,0 mg Aspirin wird die Blutgerinnung wie in vivo gehemmt. Pyramidon zeigt übereinstimmend mit den in vivo gewonnenen Ergebnissen einen einheitlichen Aktivitätsabfall, der schon bei 0,3 mg/5 ml Blut beginnt und sich steigernd nach 1,0 mg Pyramidon zwischen 20 und 40% liegt. Die Veränderungen im Gerinnungssystem nach Gaben von Vitamin C sind in vivo und in vitro praktisch identisch.

Der mit Antikoagulantien behandelte Patient reagiert auf Gaben von Aspirin und Pyramidon praktisch gleich dem gerinnungsgesunden. Bei ihm ist jedoch eine Gerinnungshemmung schwerwiegender, da seine Ausgangswerte durch die Antikoagulantien bedeutend niedriger liegen, und der Schritt bis zur Blutung somit erheblich kleiner ist. Wir sahen einen Patienten, der nach einmaliger Gabe von 1,0 g Aspirin 24 Stunden später heftiges Nierenbluten bekam, das weitere 24 Stunden anhielt. Der Quickwert war während dieser Zeit von einem Ausgangswert von 23% auf 13% abgesunken.

Mit dieser Beobachtung befinden wir uns im Einklang mit EHRLICH (10), der bereits verschiedentlich Hämaturien und andere multiple Hämorrhagien als Folge einer Salicylmedikation beschrieb. Die Einnahme von Salicylsäurederivaten löst eine Hypoprothrombinämie aus, die allerdings nicht in ihrem Ausmaß vorausgesehen werden kann, da sie auf einer individuellen Salicylsäureüberempfindlichkeit beruht (20). Hinzu kommt, daß nach den Erfahrungen von PULVER (20) die renale Ausscheidung der Cumarine bei Verordnung von Salicyl- und Pyrazolderivaten herabgesetzt ist. Dadurch ergibt sich die Gefahr einer Kumulation, wobei die maximale Wirkung nach 48 Stunden eintreten soll.

Wir können diese Aussage durch eigene Untersuchungen bestätigen. Wir untersuchten das Blut von vier mit Antikoagulantien behandelten Patienten zehn Stunden nach Acetylsalicylsäureapplikation und stellten fest, daß noch immer ein erheblicher Aktivitätsverlußt der Gerinnungsfaktoren vorhanden war. Die Werte lagen bei der Rekalzifizierungszeit 10 sec, bei allen übrigen Faktoren ungefähr 2 sec über dem Ausgangswert. Dagegen fanden wir bei vier gesunden Probanden die Gerinnungswerte nach 10 Stunden wieder im Ausgangsbereich; ein Beweis, daß Acetylsalicylsäure ohne zusätzliche Marcumartherapie nach diesem Zeitpunkt bereits wieder ausgeschieden, bzw. inaktiviert war.

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte von jeweils vier Patienten aufgezeichnet.

	1,0 g Aspirin bei gesunden Probanden			1,0 g Aspirin bei Marcumarpatienten		
	0-Wert	1 Std.	10 Std.	0-Wert	1 Std.	10 Std.
Rek.-Zeit	75,5	90,5	73,0	120,0	105,5	130,0
Quick	13,8	15,3	13,5	24,1	26,9	26,2
Thrombinzeit	17,1	19,4	17,2	16,2	21,4	18,5
Faktor II	31,6	33,3	31,9	85,5	89,5	87,3
Faktor V	24,4	28,0	25,0	32,7	34,3	35,9
Faktor VII	29,7	32,8	29,5	77,8	80,5	80,3

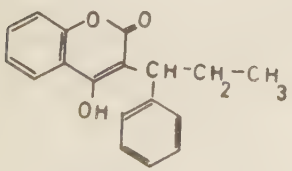
Darüberhinaus zeigt sich, daß Aspirin und Pyramidon nicht nur eine Kumulierung der Antikoagulantien bewirken, sondern auch selbst im Sinne einer Verzögerung in das Gerinnungssystem eingreifen. Wir fanden schon nach einer Stunde Veränderungen an den Gerinnungsfaktoren; zu einem Zeitpunkt also, an dem die Niere von der ausscheidungshemmenden Wirkung beider Substanzen noch nicht betroffen sein konnte. Als weiterer Beweis kommt hinzu, daß beide Pharmaka auch in vitro deutliche Gerinnungsänderungen verursachen; das heißt, sie müssen an den Gerinnungsfaktoren selbst angreifen können.

An den Gerinnungsveränderungen sind sowohl in vitro als auch in vivo alle Faktoren - mit Ausnahme von F. (VIII u. IX) - beteiligt. Sie verändern sich jedoch nicht immer gleichmäßig; besonders die Rekalzifizierungszeit und die Thromboplastinzeit fallen bei den Pyramidonuntersuchungen mit extremen Werten aus dem Rahmen. Eine Erklärung für diese Tatsache läßt sich unter Umständen in der Strukturformel von Pyramidon finden. Die Substanz besitzt in der Seitenkette als reagible Gruppe einen tertiären Stickstoff.

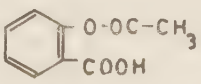
MÖLLER (18) stellte auf Grund von chromatographischen und elektrophoretischen Untersuchungen fest, daß einige Substanzen mit einem tertiären Stickstoff (Atosil, Megaphen) vermutlich über ihre ionisierten Gruppen mit Proteinen und bevorzugt mit Lipoproteinen reagieren. Dies erlaubt die Annahme, daß Substanzen mit einem tertiären Stickstoff auch in Wechselwirkung mit den Gerinnungsfaktoren treten können, die Protein- oder Lipoidnatur haben. Nach den Untersuchungen von MÖLLER (18) erfolgt die Beeinflussung über den Plättchen- bzw. Gewebsfaktor 3, der sich sowohl in der Rekalzifizierungszeit als auch in der Thromboplastinzeit niederschlägt. Bei unseren in vitro - Untersuchungen zeigten diese beiden ebenso wie in vivo den größten Aktivitätsverlust. Auch beim antikoagulantienbehandelten Patienten war im großen und ganzen etwa der gleiche Effekt vorhanden.

Ganz anders scheint Aspirin im Blutgerinnungssystem zu wirken. Den größten Aktivitätsverlust weisen die Faktoren auf, die auch bei Marcumarapplikation betroffen werden. Es handelt sich um die Thromboplastinzeit und die darin eingehenden Faktoren II und VII.

Vergleicht man die Strukturformel von Aspirin mit der von Marcumar, so fällt kaum eine Ähnlichkeit in der Grundstruktur auf. Die Wirkung auf die Blutgerinnung allerdings ist gleich, wenn auch nur hinsichtlich des Resultates. Der Wirkungsmechanismus ist ein anderer: während nämlich Marcumar in der Leber durch Verdrängung des Vitamin K die Synthese der Gerinnungsfaktoren hindert und im strömenden Blut unwirksam ist, entfaltet Aspirin gerade dort seine Wirkung. Als Begründung dafür bietet sich die Tatsache an, daß bei Acetylsalicylsäure bereits eine Stunde nach oraler Gabe mit dem Wirkungsmaximum auch Veränderungen an den Gerinnungsfaktoren auftreten, zu einem Zeitpunkt, zu dem Marcumar in der Leber noch lange nicht wirksam wäre. Ausserdem greift die Acetylsalicylsäure die Gerinnungsfaktoren auch in vitro an, was bei Marcumar nicht möglich ist.



Marcumar



Aspirin

Wie bereits dargestellt, befindet sich Aspirin in Form von Acetylsalicylsäure und als Natriumsalicylat im Blut. Aus pharmakologischer Sicht ergibt sich daraus die Frage, welche von beiden Formen die medikamentös wirksame ist. Wir führten daher in vitro - Versuche mit Natriumsalicylat durch, um dessen Wirksamkeit im Vergleich zu der von Acetylsalicylsäure zu prüfen.

Das Natriumsalicylat wurde unter den gleichen Bedingungen wie Acetylsalicylsäure in Aqua dest. gelöst; auch die anschliessende Arbeitsweise war dieselbe wie bei den vorherigen Versuchen. In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Veränderungen an drei verschiedenen Normalplasmen dargestellt.

Versuche mit Natriumsalicylat in vitro

		0-Wert	0,5 mg	1,0 mg
Rek.-Zeit	M	51,5	43,0	55,0
	M%	100	116,5	93,2
Quick	M	12,1	11,3	13,0
	M%	100	106,6	92,6
Thrombin	M	17,5	17,0	19,6
	M%	100	102,8	88
Faktor II	M	8,1	7,2	8,9
	M%	100	111,1	91,8
Faktor V	M	25,5	24,9	26,3
	M%	100	102,4	96,9
Faktor VII	M	26,9	26,0	27,9
	M%	100	103,3	96,3

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der Acetylsalicylsäureversuche in vitro, so zeigt sich, daß beide Substanzen absolut gleichartig reagieren: eine Gerinnungsverkürzung nach Zugabe von 0,5 mg schlägt bei Dosierung von 1,0 mg in eine Gerinnungsverlängerung um. Auch das Ausmaß der Veränderungen ist praktisch gleich. Zur Erklärung könnten zwei Thesen dienen: entweder wirkt die Acetylsalicylsäure bei den in vitro - Versuchen als Natriumsalicylat, dadurch daß sie in Lösung sofort zerfällt, oder aber beide Substanzen besitzen primär die gleiche Wirksamkeit auf die Blutgerinnung.

Beim Vergleich der Aspirinwirkung am intakten Gerinnungssystem und mit Antikoagulantien behandelten, zeigt sich, daß der Aktivitätsverlust bei letzterem geringer ist. Zur Erklärung dieses Phänomens könnte folgende These dienen: Beide Substanzen haben als Hauptangriffspunkt die Faktoren, die in der Thromboplastinzeit gemessen wurden, nämlich Prothrombin und Convertin. Bei einer Antikoagulantienbehandlung sind diese aber von vornherein in ihrem Gehalt vermindert, sodaß zusätzlich hinzugefügtes Aspirin weniger Angriffspunkte vorfindet. Seine Wirkung müßte daher geringer ausfallen.

Aus den gewonnenen Ergebnissen sind ohne Zweifel therapeutische Erkenntnisse zu ziehen. Wenn auch die Blutgerinnungsveränderung im Normalfall bei vereinzelter Medikamenteneinnahme nicht sehr groß ist, und sich wieder schnell normalisiert, so ist doch bei Langzeittherapie und vor allem beim Marcumarpatienten größte Vorsicht geboten. Von einer zusätzlichen Acetylsalicylmedikation ist nach unseren Untersuchungen wegen der erhöhten Blutungsgefahr dringend abzuraten.

Die Untersuchungen mit Vitamin C haben gezeigt, daß die Ascorbinsäure nicht nur gefäßabdichtende Wirkung hat, sondern in hoher Dosierung auch im Sinne einer Beschleunigung auf das Gerinnungssystem selbst wirkt. Die Anwendung von Vitamin C bei hämorrhagischer Diathese ist daher doppelt angezeigt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde die Beeinflussung der Blutgerinnung durch

Acetylsalicylsäure (Aspirin^{R})
Aminophenazon (Pyramidon^{R}) und
Ascorbinsäure (Cebion^{R})

untersucht. Die Medikamente wurden in verschiedenen Versuchsreihen auf ihre Wirkung im Gerinnungssystem geprüft:

a) in vitro - Versuchen
b) in vivo am gesunden Probanden
c) in vivo am Marcumarpatienten

Für die einzelnen Untersuchungen standen jeweils sechs Normalplasmen (in vitro) bzw. sechs Probanden (= 36 Patienten) zur Verfügung. Bei den Reagenzglasversuchen wurden in jeweils 3 ml Plasma

0,3 mg und 1,0 mg Pyramidon
0,5 mg und 1,0 mg Aspirin
0,1 mg, 0,5 mg und 1,0 mg Cebion

in Form von Lösung pipettiert und anschließend die Gerinnungsänderung ermittelt.

Um einen Verdünnungseffekt auf Grund der verschiedenen Volumina auszuschließen, wurden Voruntersuchungen mit gleicher Menge phys. NaCl unternommen.

Bei den Untersuchungen am Menschen wurde den Probanden als erstes Citratblut entnommen, um einen Ausgangswert für weitere Ergebnisse zu erhalten. Anschließend folgte die Medikamentengabe in Form von Tabletten oder - bei Vitamin C - als intravenöse Injektion. Nach einer Stunde erfolgte die zweite Blutentnahme zur Feststellung einer eventuellen Gerinnungsänderung. Entsprechend den in vitro - Versuchen wählten wir folgende Dosierung:

0,3 g und 1,0 g Pyramidon
0,5 g und 1,0 g Aspirin
0,5 g und 1,0 g Vitamin C

Die Versuchsanordnung und Medikamentendosierung entsprach bei Marcumarpatienten derjenigen der anderen Probanden.

Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Quick; Rekalzifizierungszeit; Thrombinzeit; Faktor II; Faktor V; Faktor VII; Biggs-Test (Faktor VIII u. IX). Der Biggs-Test wurde am Coagulometer nach Schnitger und Gross ausgeführt; alle übrigen Bestimmungen im Wasserbad bei 37°C mit der Häkchenmethode.

Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

1. Alle drei Substanzen greifen in das Gerinnungsgeschehen ein. Acetylsalicylsäure und Aminophenazon verzögern die Gerinnung, Ascorbinsäure beschleunigt sie.
2. Die Gerinnungsänderungen sind sowohl in vitro als auch in vivo nachweisbar, wobei in vitro ein alleiniger Verdünnungseffekt ausgeschlossen werden kann.
3. Die Wirkung der Medikamente auf die Blutgerinnung ist dosisabhängig. Je höher die Konzentration, desto größer ist der Einfluß auf die Gerinnung. (Eine Ausnahme bildet Aspirin in vitro - Versuchen bei niedriger Dosierung.)
4. Die Wirkung von Acetylsalicylsäure und Natriumsalicylat ist in vitro hinsichtlich Tendenz und Ausmaß der Veränderungen gleich.
5. Der mit Antikoagulantien behandelte Patient reagiert auf die genannten Medikamente genauso wie der gesunde Proband. Im Gegensatz zu diesem sind bei ihm die Gerinnungsveränderungen jedoch nach zehn Stunden noch nicht wieder abgeklungen.

Für die Verordnung der untersuchten Medikamente ergeben sich auf Grund der vorliegenden Arbeit folgende Schlüsse:

Acetylsalicylsäure und Aminophenazon wirken hemmend auf die Blutgerinnung. Als mögliche Ursache dafür ist bei Aspirin eine marcumarähnliche Wirkung anzunehmen, die allerdings im strömenden Blut stattfindet. Pyramidon greift wahrscheinlich mit seinem

tertiären Stickstoff an Gerinnungsfaktoren, die Lipoproteine sind, an. Die Beeinflussung scheint über den Plättchen- bzw. Gewebefaktor 3 zu gehen, der sich in der Thromboplastinzeit und der Rekalzifizierungszeit niederschlägt.

Bei Langzeittherapie sollte deshalb in die Kontrolle des Blutbildes auch die Blutgerinnung mit einbezogen werden. Von einer Pyramidon- und Aspirinmedikation bei Antikoagulantienbehandlung sollte abgesehen werden, da diese Medikamente die Cumarinausscheidung verzögern und es dadurch leicht zu einer Kumulierung der Antikoagulantien mit erhöhter Blutungsgefahr kommen kann.

Vitamin C besitzt nach unseren Untersuchungen außer seiner gefäßabdichtenden Wirkung auch einen direkten Einfluß auf die Blutgerinnung. In hohen Dosen injiziert, beschleunigt es die Gerinnung und kann somit bei der Behandlung hämorrhagischer Diathesen gute Dienste leisten.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1) BELL;ALTRON: in Perlick. Antikoagulantien, Thieme Verlag, 1959

2) BIGGS;MACFARLAINE: Human Blood Coagulation, Third Edition, Blackwell Scientific Publikation, Oxford

3) BUSSE,K: Schwere Gerinnungsstörung bei Laxantienabusus, Dtsch. med. Wochenzeitschrift, 653 - 655, 1968

4) CANNON;GRAY: in Perlick: Antikoagulantien, Thieme Verlag, 1959

5) DEUTSCH,E: Hämorrhagische Diathesen in Gross - Jahn: Lehrbuch der inneren Medizin, Schattauer Verlag, 1966

6) DEUTSCH,E: Gerinnungsphysiologie in: Naegli - Matis: Die Thromboembolischen Erkrankungen, Schattauer Verlag, 1960

7) EGLI,H: Zur Physiologie der Blutgerinnung, Dtsch. med. Wschrft. 84, 2290 - 94, 1959

8) EICHHOLZ: Lehrbuch der Pharmakologie, Springer Verlag, 1955

9) GEIGY: Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen, Basel, 1960

10) GROSS,R: Blutgerinnung und Fibrinolyse in: Behringwerk - Mitteilungen, Heft 44, 1964

11) HAAN u. TILSNER: Einwände gegen die Antikoagulantien-therapie im Vergleich zu ihrem Nutzen, Med. Welt, 1432 - 37, 1965

12) Hoffmann la ROCHE: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, Wissenschaft. Dienst Nr. 15, 1961

13) KNORR;STOLZ: Ann. 293, 66; 1896

14) KUSCHINSKY: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme Verlag, 1966

15) LOSKE,E: Blutgerinnungsveränderungen in vitro durch Infusionslösungen, Inauguraldissertation, Marburg, 1967

16) MØLLER,Knud D.: Pharmakologie, Schwabe u. Co Verlag, Basel/Stuttgart 1966

17) MONTIGUEL,C: Chemie, Physiologie u. Pathophysiologie des Gerinnungsvorgangs und der Antikoagulantien, Schattauer Verlag, 1961

18) MÖLLER,KH: Narkose und Blutgerinnung

19) MÖLLER,KH u. HERRMANN,K: Verträgt sich eine gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulantien und Indometacin?, Med. Welt, 1553 - 54, 1966

20) PERLICK,E: Antikoagulantien, Thieme Verlag, 1959

21) RIEDEL: Inauguraldissertation, Marburg, 1965

22) SARTORI: in Perlick: Antikoagulantien, Thieme Verlag, 1959

23) SASSE,U: Langzeitantikoagulantienbehandlung, Deutsches Ärzteblatt, 1967

24) SCHWICK,G: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen, Laboratoriumsblätter Behringwerke, 1966

25) TANAKE: in Perlick: Antikoagulantien

26) THIES: Nebenwirkungen von Antikoagulantien, Chemotherapie 6, 6; 1963

27) UHRY;KAUFMANN: in Perlick: Antikoagulantien

28) VOSBURGH;RICHARDS: in Perlick: Antikoagulantien

29) WOHLGEMUTH: Chem. Zentralblatt, 1294, 1899 I

Herrn Priv. Doz. Dr. Müller möchte ich meinen Dank dafür aussprechen, daß er mir dieses Thema überlassen hat und mir zu jeder Zeit bei der Ausführung Hilfe und Unterstützung gewährte.
Herrn Prof. Dr. Schmid danke ich für wertvolle pharmakologische Hinweise.

Lebenslauf

Am 30. Juni 1941 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Hermann Menser und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Hess, in Bad Wildungen geboren. Dort verbrachte ich meine Kindheit und Jugend. Nach 4 Volksschuljahren besuchte ich das Gustav Stresemann-Gymnasium, an dem ich im Februar 1962 das Abitur bestand. Ich begann mein Medizinstudium im Mai 1962 an der Marburger Philipps-Universität.
Das Vorphysikum legte ich im September 1963 ab.
1964 heiratete ich den Assistenzarzt Dr. Klaus Herrmann.
Das Physikum bestand ich im Januar 1966; im November 1968 meldete ich mich zum Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Behrendes, Beckmann, Bechtelsheimer, Bommer, Bucher, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Ganz, Gedigh, Hensel, Herrmann, Hess, Heuser, Jacob, Karlson, Kreuz, Lang, Linneweh, Löhr, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochement, Müller, Niessing, Nocke, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Sauer, Schiff, Schirren, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Streicher, Strohmeyer, Voss, Walcher, Wendt, Zilliken.